

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig)
im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Campus Kiel
an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel

**ERGEBNISSE DER POSTOPERATIV-ADJUVANTEN
STRAHLENTHERAPIE DES
MAMMAKARZINOMS**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

STEFANIE CORDS

aus Hamburg

KIEL 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Kimmig

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Jonat

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juni 2009

Zum Druck genehmigt, Kiel den: 30. Juni 2009

**gez.: Prof. Dr. Siebert
(Vorsitzender der Prüfungskommission)**

Meinen Eltern und meiner Schwester gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms | 1 |
| 1.2. Risikofaktoren und pathophysiologische Aspekte | 1 |
| 1.3. Wachstum und Metastasierung | 2 |
| 1.4. Diagnostik und Therapie | 3 |
| 1.5. Fragestellung der Arbeit | 3 |
| 2. Material und Methoden | 4 |
| 2.1. Patientenkollektiv | 4 |
| 2.1.1. Altersverteilung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms | 4 |
| 2.1.2. Tumorlokalisation | 5 |
| 2.1.3. Histologie | 6 |
| 2.1.4. TNM- Klassifikation | 6 |
| 2.1.5. Hormonrezeptorstatus | 10 |
| 2.2. Therapie | 11 |
| 2.2.1. Operative Behandlung | 11 |
| 2.2.2. Strahlentherapie | 12 |
| 2.2.3. Hormontherapie | 15 |
| 2.3. Statistische Methodik | 15 |
| 3. Ergebnisse | 16 |
| 3.1. Ergebnisse der Nachbeobachtung | 16 |
| 3.1.1. Nachbeobachtungsdauer | 16 |
| 3.1.2. Bestrahlungstoxizität | 16 |
| 3.1.3. Häufigkeit von Lokalrezidiven | 17 |
| 3.1.4. Häufigkeit von Fernmetastasen | 17 |
| 3.1.5. Überlebensrate | 19 |
| 3.2. Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Patientinnen | 21 |
| 3.2.1. Alter der Patienten am Ende der Nachbeobachtung | 21 |
| 3.2.2. Histologie | 21 |
| 3.2.3. TNM- Klassifikation | 22 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2.4. Hormonrezeptorstatus | 27 |
| 3.2.5. Art der Operation | 28 |
| 3.2.6. Postoperative Entwicklung von Lokalrezidiven | 30 |
| 3.2.7. Postoperative Entwicklung eines kontralateralen Mammakarzinoms | 31 |
| 3.2.8. Postoperative Entwicklung von Fernmetastasen | 32 |
| 4. Diskussion | 33 |
| 5. Zusammenfassung | 41 |
| 6. Literaturverzeichnis | 43 |
| 7. Danksagung | 53 |
| 8. Lebenslauf | 54 |

1. Einleitung

1.1.Epidemiologie des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom der Frau [10, 72], 27% der Malignome bei der Frau entfallen auf das Mammakarzinom. Inzwischen ist jede 8. bis 9. Frau bedroht, während ihres Lebens an einem Mammakarzinom zu erkranken [33]. In Deutschland ist mit 46.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu rechnen.

Dabei spielen geographische Faktoren eine entscheidende Rolle, die Rate der Neuerkrankungen in Nordeuropa etwa ist wesentlich höher als z.B. in Ostasien.

Man ist der Annahme, dass dies auf Unterschieden bei den Risikofaktoren wie Adipositas, Lebensstandard und Schwangerschaften beruht und versucht, Modelle zu entwickeln, die eine Aussage über das Brustkrebsrisiko machen können [43].

Außerdem ist die weiße Bevölkerung häufiger betroffen als die schwarze [28].

Weltweit sterben jährlich 250.000, in Deutschland 18.000 Frauen am Mammakarzinom, dies bedeutet, dass 50% der Frauen, die an einem Mammakarzinom erkranken, daran versterben [33].

Die Altersverteilung stellt sich zweigipfelig dar, der erste Gipfel liegt zwischen dem 45. bis 50. Lebensjahr, der zweite zwischen dem 60. bis 65. Lebensjahr. Vor dem 35. Lebensjahr ist das Vorkommen eines Mammakarzinoms sehr selten.

Männer machen etwa 1 % der Fälle aus, was einem Verhältnis Frauen zu Männern von 100:1 entspricht [28].

1.2. Risikofaktoren und pathophysiologische Aspekte

Verschiedene Risikofaktoren werden für die Entstehung eines Mammakarzinoms diskutiert. Als wichtige prädisponierende Faktoren werden in der Literatur Nullipara, späte Erstpara, frühes Menarchenalter und spätes Menopausenalter sowie Adipositas angegeben [28]. Ahlgren und Melbye [1] kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass die Entstehung eines Mammakarzinoms durch das Geburtsgewicht und die Wachstumsentwicklung in der Kindheit beeinflusst wird. Im Hinblick auf die Risikofaktoren scheinen endokrine Faktoren von großer Bedeutung in der Ätiologie des Mammakarzinoms, diskutiert wird dabei ein Östrogenübergewicht im Körper [51].

Ein 8% iges Risiko wird bei vorangegangenen kontralateralem Mammakarzinom angegeben.

Ein mindestens 10%iges Entartungsrisiko wird bei der fibrozystischen präkanzerösen Mastopathie (Stadium: Prechtel III der Mastopathie) beschrieben [28].

In 5 bis 10 % aller Fälle liegt eine genetische Prädisposition vor. Auf eine familiäre Erkrankung weisen besonders das frühzeitige (< 40 Jahre) Auftreten eines Mammakarzinoms bei der Mutter oder bei der Schwester hin. Verantwortlich für das erhöhte Erkrankungsrisiko bei erblichen Mammakarzinomen ist in über 90 % ein defektes Gen, es handelt sich dabei um eine Mutation im sog. BRCA-1-Gen (breast-cancerogen, Chromosom 17q21) oder im BRCA-2-Gen (Chromosom 13q12-13).

Frauen mit einer Mutation auf dem BRCA-1-Gen haben in ihrem Leben ein 80 bis 95%iges Risiko, an einem Mamma-, und 60 bis 80%iges Risiko, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken [51].

1.3. Wachstum und Metastasierung

Das Mammakarzinom entsteht in vielen Fällen multizentrisch, so dass bei Karzinomen, die größer 2 cm sind, in über 25 % der Fälle damit zu rechnen ist, dass an einer anderen Stelle der Brust bereits ein zweites Karzinom vorhanden ist.

Am häufigsten findet man den Tumor im oberen äußeren Quadranten (50%), an zweiter Stelle mit je 15% ist der obere innere Quadrant und die retromammilläre Region, also die Brustmitte betroffen. In ca. 1% der Fälle tritt der Tumor primär in beiden Mammae auf.

Man rechnet heute damit, dass es mehrere Jahre dauert, bis ein Tumor die Größe von 1 cm erreicht. Bei einem Drittel aller Fälle geht man dabei von bis zu 20 Jahren aus. Der sehr lange Verlauf erklärt, warum Metastasen oft erst sehr spät, gelegentlich erst nach 10 bis 20 Jahren nachweisbar werden. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Erstbehandlung des Mammakarzinoms bereits in 60 bis 70% aller Fälle eine Metastasierung vorliegt, die klinisch jedoch noch nicht zu erfassen ist [28, 51].

1.4. Diagnostik und Therapie

Das Auftreten eines Frühsymptoms gibt es beim Mammakarzinom nicht. Das erste Symptom bei der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Patientinnen ist ein schmerzloser Tumor. In einem Großteil der Fälle wird der Knoten von den Patienten selbst getastet. Bei 2-3 % der erkrankten Patientinnen kommt es zu einer einseitigen, meist blutigen Sekretion [51].

Die Diagnostik beginnt mit der Inspektion und Palpation, der sich eine apparative Diagnostik anschließt. Die wichtigste Untersuchungsmethode ist dabei die Mammographie, die eine Sensitivität nahe 90% hat. Daneben spielt auch die Sonographie eine wichtige Rolle. Sie wird vor allem bei jüngeren Patienten eingesetzt. Außerdem dient sie als Zusatzmethode bei der Mammographie, da mit ihr Zysten gut zu erkennen sind und Fibroadenome von Karzinomen mit hoher Sicherheit [51] unterschieden werden können.

Das MRT mit Kontrastmittelinjektion wird hingegen nur für bestimmte Fragestellungen genutzt.

Zur weiteren Abklärung suspekter Befunde werden die Punktionszytologie und die Biopsie eingesetzt, mit deren Hilfe eine histopathologische Diagnosestellung ermöglicht wird.

1.5. Fragestellung der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, die 5 Jahres- Überlebensrate und die Lokalrezidivhäufigkeit von Patientinnen mit einem primären Mammakarzinom zu untersuchen, um die Qualität der strahlentherapeutischen Behandlung in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel zu evaluieren.

Weiterer Gegenstand dieser Studie war, das Auftreten von Metastasen in einem bestimmten Zeitraum nach dem Primärereignis sowie deren Bedingungsfaktoren zu untersuchen.

Damit sollte eine Aussage über den Erfolg der heute angewandten Therapie gemacht werden können.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit wurde retrospektiv anhand des Krankheitsverlaufs von 100 Frauen mit Mammakarzinom, die in den Jahren 1996 bis 1998 in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums Kiel der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel radiotherapeutisch behandelt wurden, erstellt.

Bei allen 100 Frauen, die in die Studie miteinbezogen wurden, handelte es sich um ein Erstereignis, das heißt, dass keine dieser Frauen in der Vorgeschichte an einem Mammakarzinom oder irgendeinem anderen Karzinom bereits bestrahlt worden war.

Bei 2 der 100 Patientinnen war ein synchroner Tumorbefall der rechten und linken Brust diagnostiziert worden. Diese beiden Tumoren wurden als unabhängig voneinander bewertet und als jeweils einzelne Fälle in die Statistik aufgenommen, wobei einer dieser Tumoren nicht bestrahlt wurde. Somit wurde der Krankheitsverlauf von 102 Erkrankungsfällen bzw. 101 strahlentherapeutisch behandelten Fällen bei 100 Patientinnen analysiert.

Die Angaben in den Bestrahlungsprotokollen und Krankenunterlagen der Patienten wurden ausgewertet. Bei unvollständiger Dokumentation wurden die jeweiligen niedergelassenen Ärzte, die die Weiterbehandlung vorgenommen hatten, schriftlich oder telefonisch gebeten, die fehlenden Informationen zu ergänzen. Diese Daten wurden ebenfalls in die Auswertung miteinbezogen.

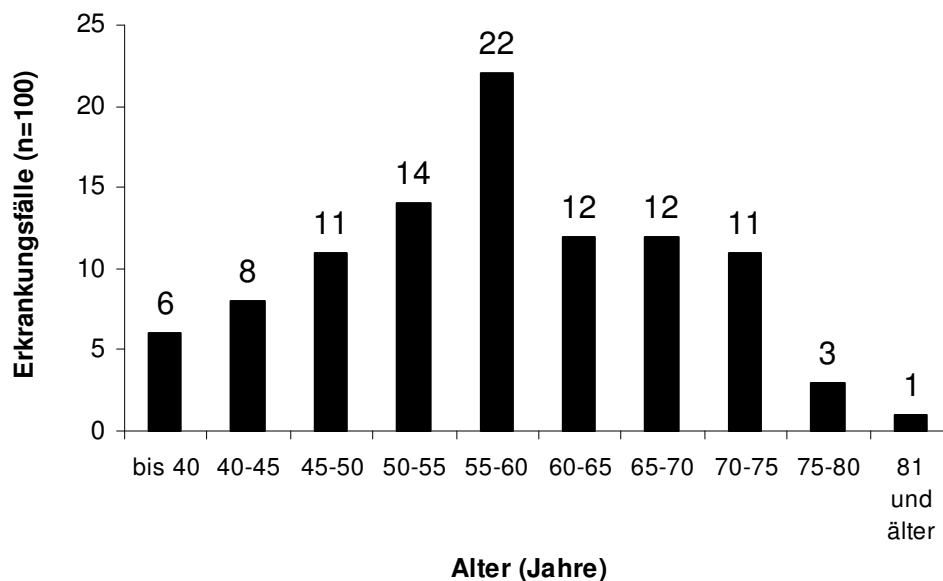
Endpunkte der Analyse waren das Auftreten eines Lokalrezidives und die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von unterschiedlichen Parametern.

2.1.1. Altersverteilung bei Erstdiagnose des Mammakarzinoms

Das Alter der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug im Mittel $58,0 \pm 11,0$ Jahre (Median 58 Jahre). Die jüngste Patientin war 36 Jahre alt, die älteste Patientin 84 Jahre. Abbildung 1 gibt die Altersverteilung wieder und zeigt, dass 75% der Patienten bei Erstdiagnose über 50 Jahre alt waren.

Nur bei 6% der Patienten trat das Karzinom vor dem 40. Lebensjahr auf. Dabei waren 76% der Patienten bereits in der Menopause, während 24% zum Zeitpunkt der Diagnose noch prämenopausal waren.

Abb.1: Altersverteilung der 100 Erkrankungsfälle nach 5-Jahres-Altersklassen



2.1.2. Tumorlokalisation

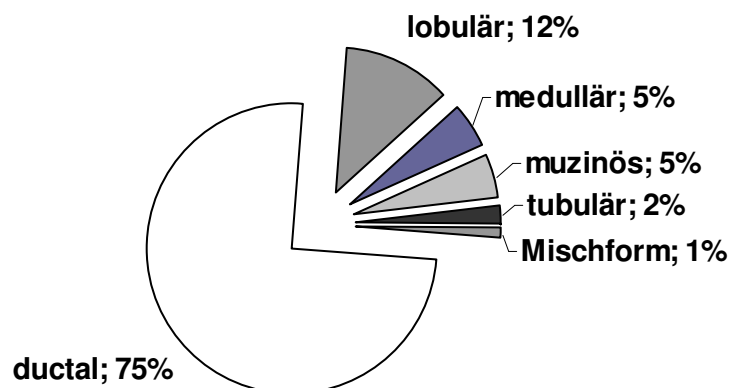
60 Erkrankungen betrafen die linke Brust, in 38 Fällen war die rechte Brust befallen, bei 2 Patienten trat das Mammakarzinom primär bilateral auf.

Die Lokalisation der 102 Karzinome verteilte sich folgendermaßen auf die Brust: 58 (56,8%) Tumoren waren im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, 19 (18,6%) im oberen inneren Quadranten, 14 (13,7%) in der Brustmitte retromamillär; 7 (6,9%) der Tumoren befanden sich im unteren äußeren Quadranten, 2 (2,0%) im unteren inneren Quadranten; bei 2 (2,0%) Tumoren handelte es sich um multifokale Mammakarzinome.

2.1.3. Histologie

Am häufigsten waren invasiv duktale Karzinome mit 73 (71,6%) Fällen, die sich histomorphologisch weiter differenzieren ließen. Bei 12 (11,8%) Fällen wurde ein invasiv lobuläres Tumorwachstum diagnostiziert. 16 (15,7%) Fälle verteilten sich auf histologische Tumor-Sonderformen, wobei bei je 5 (4,9%) dieser Erkrankungen ein muzinöses beziehungsweise ein medulläres Karzinom nachgewiesen wurde und bei je 2 (2,0%) ein tubuläres, ein apokrines beziehungsweise ein intraduktal kribriiformes Karzinom. Bei einem (1,0%) Fall handelte es sich histologisch um einen Mischumor, der sowohl duktale als auch lobuläre Anteile aufwies.

Abb. 2: Histologie der Mammakarzinome



2.1.4. TNM- Klassifikation

Die in der vorliegenden Untersuchung verwendete Einteilung der Mammakarzinome erfolgte unter Verwendung der aktuellen TNM-Klassifikation.

Dabei beschreibt T die Tumorgroße. N gibt den Nodalstatus an, d.h. ob bzw. wie viele Lymphknoten befallen sind. Zu den regionalen Lymphknoten zählen die interpektoralen, die oberflächlichen und tiefen axillären, die paramammären und die parasternalen Lymphknoten. Wichtig ist ferner die lokalisationsabhängige

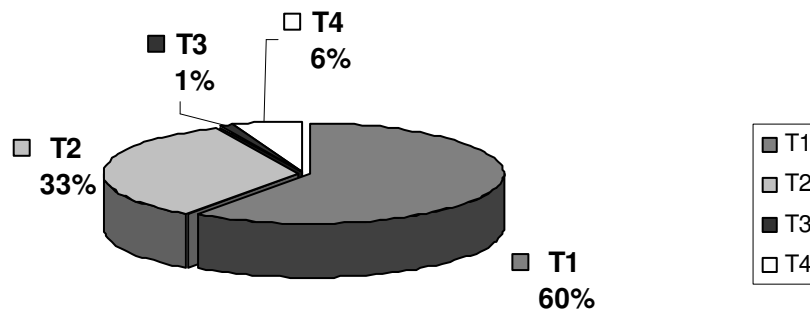
Unterteilung in Level. Level I bedeutet, dass diese Lymphknoten lateral des lateralen Randes des M. pectoralis minor und entlang des lateralen Anteils der V. axillaris liegen. Level II heißt, dass die Lymphknoten zwischen dem medialen und lateralen Rand des M. pectoralis minor liegen. Level III sind Lymphknoten medial des medialen Randes des M. pectoralis minor einschließlich der supraklavikulär, infraklavikulär oder apikal bezeichneten Lymphknoten.

Stadieneinteilung des Mammakarzinoms:

| | |
|--------------|---|
| Stadium I | T1 N0 M0 |
| Stadium IIA | T0 N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0 |
| Stadium IIB | T2 N1 M0, T3 N0 M0 |
| Stadium IIIA | T0 N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N1- 2 M0 |
| Stadium IIIB | T4 N1-3 M0, T1-4 N3 M0 |
| Stadium IV | M1 (M1=Vorhandensein von Fernmetastasen) |

In 61 (59,8%) Fällen lag ein T1-, in 34 (33,3%) Fällen ein T2-, in 1 (1,0%) Fall ein T3- und in 6 (5,9%) Fällen ein T4-Tumor vor. Überproportional häufig vertreten waren hierbei Patienten über 70 Jahre, hier trat in 4 von 6 Fällen ein T4-Tumor auf.

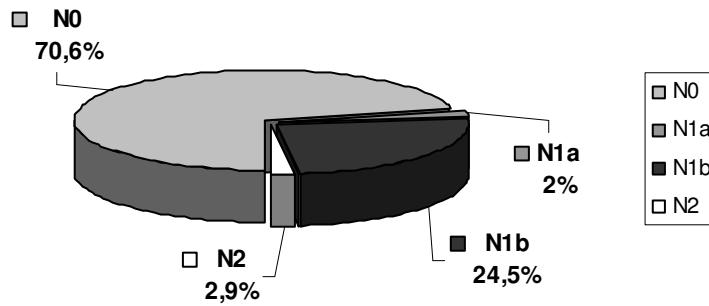
Von den 61 T1-Tumoren wurden 57 weiter differenziert. In einem Fall handelte es sich um einen T1a-Tumor, in 14 Fällen um einen T1b-Tumor, die restlichen 42 Fälle waren T1c-Tumoren. Bei den T4-Tumoren (6) waren 2 auf die Haut ausgedehnt (T4b), in einem Fall war der Tumor sowohl auf die Haut als auch auf die Brustwand ausgedehnt (T4c), die übrigen 3 Tumoren waren nicht weiter differenziert.

Abb.3: Verteilung der T-Klassifikation (n=100)

Bei allen 102 Erkrankungsfällen konnte das Lymphknotenstadium histologisch gesichert werden: In 72 (70,6%) Fällen zeigten sich keine Beteiligung der regionären Lymphknoten. In 27 (26,5%) Fällen konnte ein N1-Stadium diagnostiziert werden, 2-mal (2,0%) ein N1a-Stadium und 25-mal (24,5%) ein N1b-Stadium. Bei 3 (2,9%) Fällen wurde ein N2-Stadium diagnostiziert. Ein N3-Stadium lag bei keinem Patient vor.

Bei den Patienten mit Beteiligung der Lymphknoten waren in 22 Fällen die Lymphknoten des Level I positiv und in 7 Fällen des Levels II.

Bei 97 Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose ein M0- Stadium vor. Bei drei Patienten konnte der Status von Fernmetastasen nicht beurteilt werden (Mx-Stadium). Diese drei Patientinnen lebten noch am Ende des Nachbeobachtungszeitraums, sodass im Gesamtkollektiv von Metastasenfreiheit bei Primärdiagnose ausgegangen werden darf.

Abb. 4: Verteilung der N-Klassifikation (n=102)**Tabelle 1: TNM- Klassifikation**

| | Anzahl | Weitere Differenzierung | | |
|----|--------|-------------------------|----------|----------|
| T1 | 61 | T1a = 1 | T1b = 14 | T1c = 42 |
| T2 | 34 | | | |
| T3 | 1 | | | |
| T4 | 6 | T4x = 4 | T4b = 2 | T4c = 1 |
| N0 | 72 | | | |
| N1 | 27 | N1a = 2 | N1b = 25 | |
| N2 | 3 | | | |
| N3 | - | | | |
| Mx | 3 | | | |
| M0 | 97 | | | |

In 6 (5,9%) Fällen lag ein G1-Tumor vor, in 68 (66,7%) Fällen handelte es sich um einen G2-Tumor, und in 28 (27,5%) Erkrankungsfällen wurde der Tumor histopathologisch als schlecht differenziert (G3) beschrieben.

2.1.5. Hormonrezeptorstatus

Bei 98 der 100 Patienten wurden detaillierte Angaben zum Rezeptorstatus gemacht. In 73 (71,6%) Erkrankungsfällen war zumindest einer der Hormonrezeptoren positiv.

Tabelle 2:

Verteilung der IRS-Werte bei Östrogen-/Progesteronrezeptor-positiven Patienten:

| | Östrogenrezeptorstatus | Progesteronrezeptorstatus |
|---------------|-------------------------------|----------------------------------|
| IRS 0 | n=8 | n=7 |
| IRS 1 | n=7 | n=8 |
| IRS 2 | n=9 | n=10 |
| IRS 3 | n=7 | n=7 |
| IRS 4 | n=9 | n=13 |
| IRS 5 | n=0 | n=0 |
| IRS 6 | n=14 | n=10 |
| IRS 7 | n=0 | n=0 |
| IRS 8 | n=5 | n=2 |
| IRS 9 | n=1 | n=8 |
| IRS 10 | n=2 | n=3 |
| IRS 11 | n=1 | n=0 |
| IRS 12 | n=10 | n=5 |

2.2. Therapie

Die Primärtherapie des Mammakarzinoms besteht aus der lokal chirurgischen und aus der adjuvanten systemischen Therapie. Bei brusterhaltendem Vorgehen ist eine anschließende Radiotherapie obligat, da trotz histologisch tumorfreier Schnittländer die lokale Rezidivrate 15- 35% betragen kann.

2.2.1. Operative Behandlung

Die Operation ist die wichtigste therapeutische Maßnahme beim Mammakarzinom. Die Ausdehnung der Operation ist unter anderem abhängig von der Tumorgroße und dem Tumor- Restbrust- Verhältnis. Entsprechend unterschiedlich sind die Operationstechniken. Man unterscheidet bei der Art des chirurgischen Eingriffs zwischen brusterhaltender (Tumorektomie, Quadrantektomie) und nicht brusterhaltender (simple, eingeschränkt radikale und radikale Mastektomie) Operationstechnik.

Die axilläre Lymphadenektomie ist vor allem eine Staging- Maßnahme, da sie prognostische Aussagen ermöglicht. Es sollten mindestens 10 Lymphknoten entfernt werden. Gegenstand jetziger Studien ist es, ob auf eine komplette Axilladisektion verzichtet werden kann, wenn ein metastatischer Befall des sogenannten „Wächter-Lymphknotens“ („sentinel node“; erster Lymphknoten in einem lymphatischen Abflusssystem) ausgeschlossen ist. Der Wächter- Lymphknoten kann intraoperativ nach Farbstoff- oder Technetiummarkierung des Primärtumors aufgefunden werden. Der Vorteil dieses Vorgehens liegt in der geringeren Morbidität, da auf eine komplette Axilladisektion verzichtet werden kann.

Kontraindikationen zur (primären) Operation sind allgemeine oder lokale Inoperabilität und das inflammatorische Karzinom.

Bei 72 (70,6%) der Erkrankungsfälle wurde eine Segmentresektion durchgeführt, wobei es anschließend in 3 von den 72 Fällen zu einer Nachresektion und in 2 Fällen zu einer sekundären Ablatio mammae kam. In 10 (9,8%) Fällen wurde eine Tylektomie vorgenommen, wobei auch hier in 2 Fällen nachreseziert wurde. In 7 (6,9%) Fällen wurde eine Quadrantenresektion durchgeführt. 11-mal (10,8%) bestand die operative Therapie in einer Ablatio mammae simplex, hierbei kam es

einmal zu einer Nachresektion der Thoraxwand. In 2 (2,0%) Fällen wurde eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt.

2.2.2. Strahlentherapie

1. Grundprinzipien

Die Indikation zu einer strahlentherapeutischen Behandlung wird vom Strahlentherapeuten gestellt. Für die Indikationsstellung ist ein eingehendes Studium aller Krankheitsbefunde erforderlich. Es ist notwendig, die Indikation interdisziplinär abzusprechen bzw. die strahlentherapeutische Behandlung sinnvoll in ein interdisziplinäres Gesamtbehandlungskonzept einzufügen.

Die Bestrahlung muss vorbereitet werden, dazu gehören die eindeutige Lokalisation und die Bestimmung der Ausdehnung des Tumors oder des ehemaligen Tumorgebietes, evtl. einschließlich der Lymphabflusswege. Das Planungszielvolumen und die kritischen Organe müssen abgegrenzt werden. Dies wird am günstigsten mit einem Simulator und einem Planungs- CT realisiert. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Größe des Planungszielvolumens wird eine geeignete Bestrahlungstechnik ermittelt. Es muss bei der Bestrahlungsplanung gewährleistet werden, dass der Patient täglich reproduzierbar gelagert werden kann. Die notwendige Einzel- und Gesamtdosis und die Fraktionierung sind von der Histologie des Tumors, der Lokalisation, dem Behandlungsziel, von vorangegangenen Behandlungen (Operation, Chemotherapie), vom Ausmaß des Bestrahlungsvolumens und von eventuellen Zusatzbehandlungen (Zytostatika, Hyperthermie) abhängig.

Durch die Strahlentherapie entstehen, wie auch bei anderen onkologischen Therapieverfahren, Nebenwirkungen, die vor Beginn der Behandlung abgeschätzt werden müssen. Bei zu erwartenden stärkeren Nebenwirkungen müssen ggf. Einzel- und Gesamtdosis danach ausgerichtet werden.

2. Perkutane Strahlentherapie Mammakarzinom – Zielvolumen, kritische Organe

Voraussetzungen für die Zielvolumenfestlegung sind präoperative Mammographie (Tumorsitz und – ausdehnung) und ggf. postoperative Mammographie (Clipmarkierung des Tumorbetts bei Brusterhaltender Operation).

Es umfasst die gesamte Mamma bzw. die Thoraxwand im Bereich der ehemaligen Mamma einschließlich der Narbe und ggf. der axillären, supraklavikulären und parasternalen Lymphknotenstationen.

Risikoorgane sind Lunge, Herz, Rückenmark, Plexus brachialis.

3. Bestrahlungsplanung und Dosierung

Lagerung

Die Patientin liegt in Rückenlage auf einem Schaumstoffkeil, damit das Sternum parallel zur Tischoberfläche verläuft. Der Arm ist um 90° abduziert und im Ellenbogengelenk nach oben abgewinkelt. Drehung des Kopfes zur Gegenseite im Fall der Bestrahlung der supra-/infraklavikulären Lymphabflusswege.

Simulatorplanung

Festlegung der Zielvolumenlänge, dann CT- Planung für Mamma bzw. Thoraxwand und Lymphabflusswege. Alternativ können direkte Stehfelder für Mamma bzw. Thoraxwand und Stehfeldtechniken mit Individualkollimatoren für die Lymphabflusswege gewählt werden.

Bestrahlungstechniken

Meist werden tangentielle, opponierende Stehfelder mit Keilfilter für Mamma bzw. Thoraxwand eingesetzt. Direkte Stehfelder oder opponierende Stehfelder mit Individualsatelliten werden für die axillären / supraklavikulären Lymphabflusswege angewandt.

Die Photonenenergie bei der Bestrahlung von Mamma bzw. Thoraxwand sollte zwischen 1,25 und 6 MeV liegen, da eine ausreichend hohe Oberflächen-(Haut)-Dosis zur Abtötung von Tumorzellen in der Haut erforderlich ist. Bei höheren Energien ist es erforderlich, den stärkeren Dosisaufbaueffekt auszugleichen. Hierzu wird gewebeäquivalentes Material auf die Haut aufgelegt.

Für die Boostbestrahlung wird ein direktes Elektronenfeld auf den ursprünglichen Tumorsitz eingestellt. Die Feldgröße der Boostbestrahlung ergibt sich aus der Primärtumorgröße plus einen allseitigen Sicherheitssaum von 2 cm. Ist das Tumorbett mit Metallclips markiert, so wird das Bestrahlungsfeld am Simulator lokalisiert. Alternativ kann die Boostbestrahlung auch mittels interstitieller

Brachytherapie durchgeführt werden. Diese Technik kann besonders bei großer Brust, thoraxwandnahe Tumorsitz oder Resttumor vorteilhaft sein.

Dosierung

Bestrahlung der Thoraxwand mit 50 Gy Gesamtdosis, Restmamma 50 Gy plus Elektronenboost auf Tumorsitz 10-14 Gy. Die Höhe der Boostdosis ist davon abhängig, ob der Tumor im Gesunden mit ausreichendem Resektionsrand entfernt werden konnte oder ob mikro- bzw. makroskopische Tumorreste verblieben.

Lymphabflusswege 46-50 Gy Gesamtdosis;

Fraktionierung 5- mal 1,8 – 2 Gy / Woche. Bei primärer Radiatio 50 Gy Gesamtdosis auf die Mamma, dann Boost, vorzugsweise interstitiell, mit 20 – 30 Gy.

Alle Patienten mit monolateralem Befall wurden strahlentherapeutisch behandelt. Zwei Patienten hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einen simultanen bilateralen Tumorbefall. Bei einer dieser Patientin wurde nur die rechte Brust adjuvant bestrahlt. In allen Fällen wurde die Strahlentherapie als adjuvante postoperative Bestrahlung durchgeführt. Die Bestrahlung erfolgte mittels eines Tele-Kobaltgerät über isozentrisch eingestellte tangentielle Bestrahlungsfelder, bei denen das Isozentrum auf der Hautoberfläche und in der Mitte des durchstrahlten Thoraxdurchmessers liegt. Der Zentralstrahl bildet dabei die mediale Feldgrenze. Die Einstellung des Isozentrums wurde über die seitlichen Laser und den Deckenlaser im Simulator vorgenommen und mit einem Stift auf der Hautoberfläche markiert.

Die Gesamtdosis der Bestrahlung betrug in 100 (99,0%) Fällen 50 Gy, in 1 (1,0%) Fall nur 46 Gy. Die Thoraxwand wurde mit 50 Gy bestrahlt, im Bereich der Axilla lagen die Dosen zwischen 46 und 50 Gy. Die Einzeldosis betrug 1,8 bis 2 Gy und wurde in der Regel 5-mal wöchentlich appliziert. 99 (98,0%) der 101 Fälle erhielten einen Narben- bzw. Tumorboost von 10 Gy, in 2 (2,0%) Fällen wurden 14 Gy appliziert.

Die Bewertung der Nebenwirkungen nach Radiotherapie ließen sich mit Hilfe der RTOG- Kriterien klassifizieren. Anhand dieser Kriterien werden die Nebenwirkungen an der Haut und der Unterhaut in Grad 0 bis 4 unterteilt.

2.2.3. Hormontherapie

Die Hormontherapie wird adjuvant und beim rezeptorpositiven, metastasierenden Mammakarzinom angewandt. Die abgestufte Hormontherapie beginnt mit Antiöstrogenen (Tamoxifen) postmenopausal bzw. mit GnRH – Analoga (Goserelin) oder Ovariectomie prämenopausal. Versagen diese antihormonellen Maßnahmen, werden prä- und postmenopausal zunächst selektive Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) und später Gestagene (z.B. Medroxyprogesteronacetat) eingesetzt.

54 Patienten wurden mit einer antihormonalen Therapie adjuvant behandelt. Insgesamt erhielten 48 dieser 54 Patienten das Antiöstrogen Tamoxifen, davon waren 46 postmenopausal und 2 prämenopausal. Die anderen 6 Frauen erhielten das GnRH-Analogon Goserelin, wobei alle 6 Frauen prämenopausal waren.

2.3. Statistische Methodik

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sowie Informationen bezüglich der Nachbeobachtung wurden aus den ambulanten und stationären Krankenakten und den Radiotherapieprotokollen der Klinik für Strahlentherapie und des der Gynäkologie angegliederten Mammazentrums der Universität Kiel sowie aus den Briefen und Befunden niedergelassener Kollegen entnommen.

Die statistische retrospektive Analyse erfolgte unter Berücksichtigung der Daten zur Person, zur malignen Erkrankung, zur Diagnostik und zur Therapie einschließlich aller zu berücksichtigenden Therapiemodalitäten und kombinierbaren Therapiemöglichkeiten.

Weiterhin erfolgte eine Aufschlüsselung hinsichtlich des Therapieerfolges und der Therapietoxizität.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels nichtparametrischer Tests (χ^2 - Test) sowie graphischer Darstellung nach Kaplan-Meyer.

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der Nachbeobachtung

3.1.1. Nachbeobachtungsdauer

Die Nachbeobachtungsdauer betrug bei allen Patientinnen zwischen 15 Monaten und 84 Monaten (7 Jahre). Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug 73 Monate. Zum Zeitpunkt des Abschlusses des Nachbeobachtungszeitraums war die jüngste Patientin 42 Jahre alt und die älteste Patientin 88 Jahre. Das durchschnittliche Alter innerhalb des Zeitraumes betrug 64 Jahre.

3.1.2. Bestrahlungstoxizität

Die Bestrahlungstoxizität nach RTOG lag in 2 Fällen bei Grad 0, bei der Mehrzahl der Fälle (62) ließen sich die Nebenwirkungen dem Grad 1 zuordnen, Grad 2 lag in 32 und Grad 3 in 5 Fällen vor. Bei keinem der Erkrankungsfälle lag ein Grad 4 vor.

Tabelle 3 : Bewertung der Nebenwirkungen

| | Erkrankungsfälle (n= 101) |
|---------------|-----------------------------------|
| Grad 0 | 2 |
| Grad 1 | 62 |
| Grad 2 | 32 |
| Grad 3 | 5 |
| Grad 4 | 0 |

3.1.3. Häufigkeit von Lokalrezidiven

Während des Nachbeobachtungszeitraumes trat in 5 der 101 Erkrankungsfälle ein Lokalrezidiv auf, was einer Gesamthäufigkeit von 4,95 Prozent entspricht. 3 der 5 Erkrankungsfälle mit Lokalrezidiv waren zuvor brusterhaltend operiert worden. Die Gesamthäufigkeit entspricht in diesem Kollektiv 3,4%, bezogen auf alle Fälle mit BET (88 Fälle). 2 Erkrankungsfälle erhielten zuvor eine Ablatio mammae, dies entspricht einer Gesamthäufigkeit von 15,4% bei insgesamt 13 abladierten Fällen. Es handelte sich dabei um ein Narbenrezidiv, in beiden Erkrankungsfällen war der Primärtumor als schlecht differenziert (G3 bzw. G3-4) klassifiziert worden. Die zwei Patienten erhielten eine Tumor bzw. Narbenexstirpation, wobei bei einer Patientin nur eine R1-Resektion durchgeführt werden konnte.

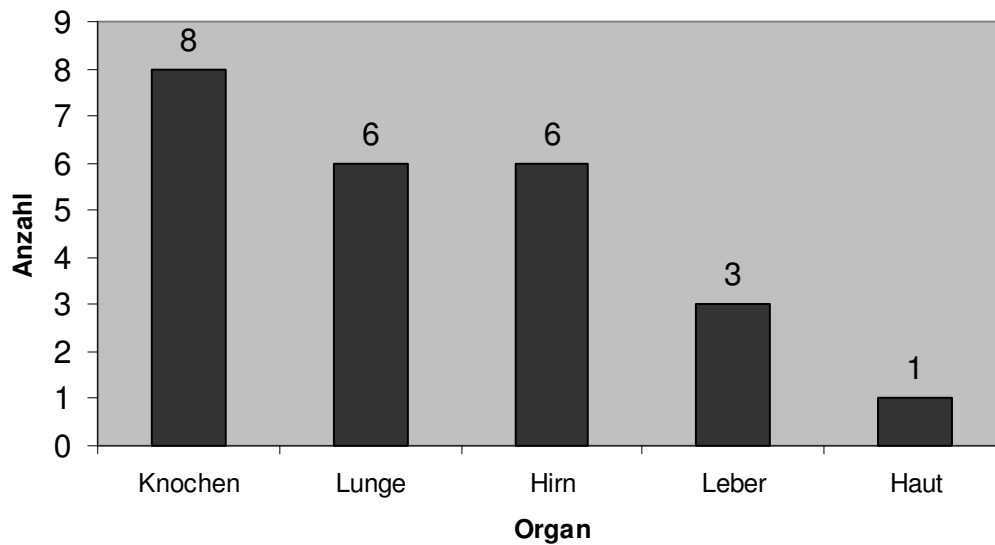
Das früheste Lokalrezidiv trat bei einer Patientin nach BET mit einem T2- Tumor 10 Monate nach der postoperativen Strahlentherapie auf. Fernmetastasen lagen zu diesem Zeitpunkt bei dieser Patientin noch nicht vor.

3.1.4. Häufigkeit von Fernmetastasen

Bei 17 (17 Prozent) der 100 Patientinnen kam es im weiteren Verlauf zur Entwicklung von Fernmetastasen, wobei nicht immer nur ein Organ betroffen war. Insgesamt wurden 24 Fernmetastasen- Lokalisationen gezählt. Bei 5 Patientinnen traten im Verlauf der Erkrankung sowohl ein Lokalrezidiv als auch Fernmetastasen auf. In 3 Fällen wurden Lokalrezidiv und Metastasen gleichzeitig diagnostiziert, in den anderen 2 Fällen trat das Lokalrezidiv vor den Fernmetastasen auf.

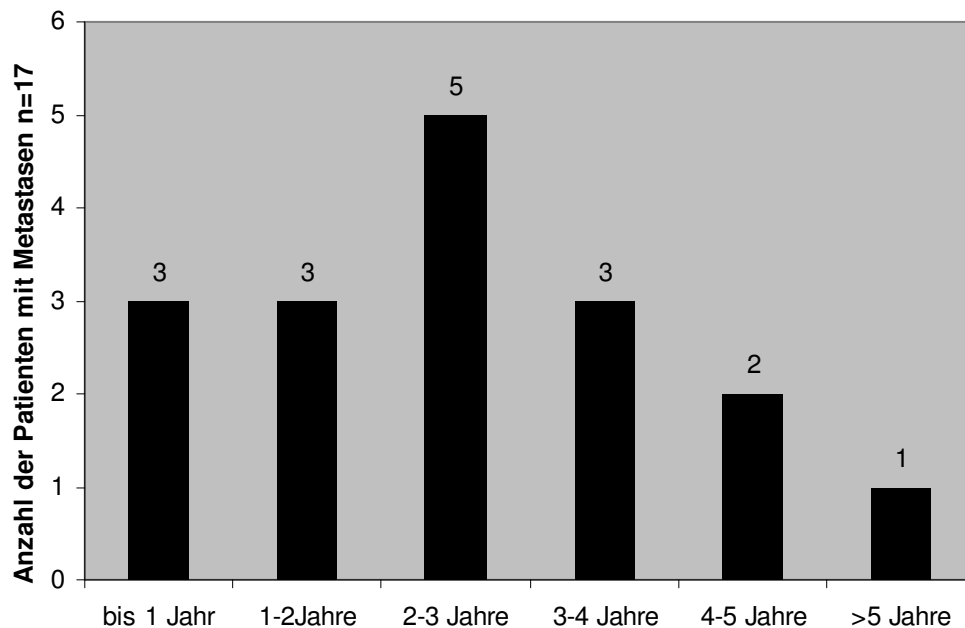
Das Mammakarzinom verursachte bei 8 Patientinnen Knochenmetastasen, an zweiter Stelle lagen Lungenmetastasen (6 Fälle) und Hirnmetastasen (6 Fälle). Lebermetastasen traten in 3 Fällen auf. Nur in einem Fall kam es zur Hautmetastasierung .

Bei zehn der 17 Patienten lag eine Metastasierung in nur einem Organ vor.

Abb.5: Häufigkeit und Lokalisation von Fernmetastasen

Durchschnittlich vergingen zweieinhalb Jahre, bis die Patientinnen Fernmetastasen entwickelten. In 3 Fällen (18%) traten die Fernmetastasen innerhalb des ersten Jahres auf, nach zwei Jahren waren bereits doppelt so viele Patienten (6 Fälle, 35,3%) betroffen. Bei einer Patientin wurde bereits nach sechs Monaten eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Der späteste Nachweis von Fernmetastasen erfolgte nach fünf Jahren.

Abb.6: Auftreten von Fernmetastasen nach Diagnosestellung



3.1.5. Überlebensrate

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag bei 85%, d.h. 15 der 100 erkrankten Patientinnen verstarben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose, wobei zwei Patientinnen nicht an den Folgen des Tumors verstarben. Die tumor- spezifische Überlebensrate lag demnach bei 87%.

In dieser Untersuchung hatten Patientinnen mit einem Lokalrezidiv mit einer 5-Jahres- Überlebensrate von 20% - d.h. vier der fünf Patientinnen mit Lokalrezidiv verstarben innerhalb von 5 Jahren - ein schlechteres Überleben als Patientinnen mit einem kontralateralen Mammakarzinom (5- Jahres- Überlebensrate von 71% - d.h. zwei von sieben Patientinnen). Für die Patientinnen, bei denen im Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen auftraten, ergab sich mit einer 5- Jahres- Überlebensrate von 17,6% - d.h. 14 von 17 Patientinnen- eine sehr schlechte Prognose.

Betrachtet man die Gesamtüberlebensrate der von uns beobachteten Patientinnen, waren zum Zeitpunkt des Endes der Nachbeobachtung nach 73 Monaten 81 Patientinnen (81%) am Leben. Insgesamt verstarben in diesem Zeitraum 19 der 100 Patienten, wobei 14 Patientinnen an den Folgen ihres Tumors verstorben sind, dies entspricht einer tumorspezifischen Überlebensrate von 86%. Die anderen 5 der verstorbenen Patienten erlitten eine nicht tumorbezogene Todesursache.

Bei den an ihrem Tumorleiden verstorbenen Patienten lag die durchschnittliche Überlebenszeit bei 44 Monaten, diese war für die Patienten mit nicht auf das Tumorleiden bezogener Todesursache mit 60 Monaten etwas höher.

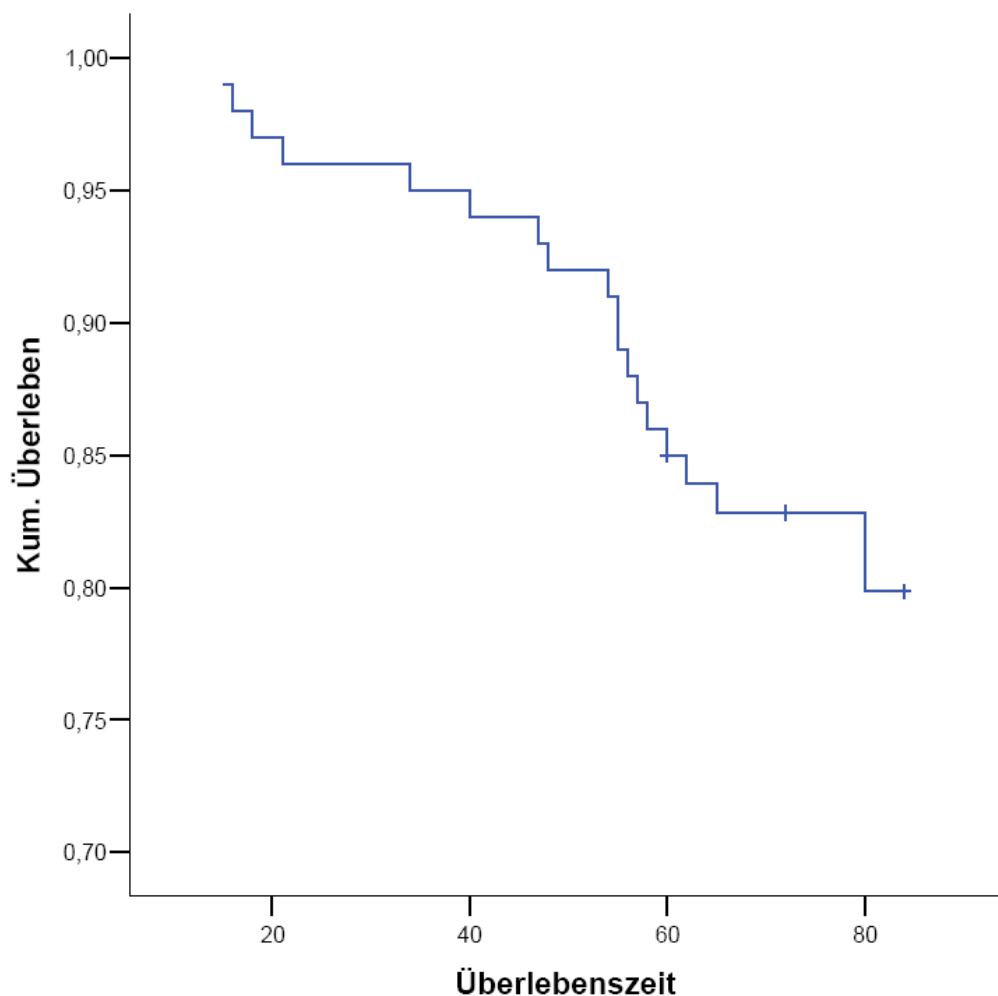


Abb. 7: Kaplan- Meier- Gesamt- Überlebenskurve (x-Achse in Monaten)

3.2. Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Patientinnen

3.2.1. Alter der Patienten am Ende der Nachbeobachtung

Zum Ende der Nachbeobachtungsperiode waren die am Tumor verstorbenen Patientinnen im Mittel 60 Jahre alt (Median 60,75 Jahre, Minimum 40 Jahre, Maximum 77 Jahre). Patienten, die an einer nicht Tumorbedingten Ursache verstarben, wurden im Mittel 82,8 Jahre alt (Median 81,5 Jahre, Minimum 79,5 Jahre, Maximum 87,5 Jahre). Die überlebenden Patienten waren 63,6 Jahre alt (Median 65 Jahre, Minimum 42 Jahre, Maximum 82 Jahre). Statistisch war dieser Altersunterschied nicht signifikant ($p= 0,366$).

15 der 100 Patienten waren älter als 70 Jahre, 85 Patienten jünger.

Betrachtet man die postoperative Überlebenszeit, so zeichnete sich eine Tendenz dahingehend ab, dass die Patientinnen, die letztlich an den Folgen des Tumors verstorben sind, früher verstarben. Ihre postoperative Überlebenszeit betrug mit 44 Monaten weniger als die durchschnittliche postoperative Überlebenszeit der Patienten, die an nicht Tumorbedingten Gründen (60 Monate) verstarben.

Einen signifikanten Altersunterschied ($p= 0,722$) zwischen Karzinompatienten mit oder ohne tumorassoziierter Todesursache gab es hinsichtlich eines relevanten Einflusses auf die Überlebenszeit jedoch nicht.

3.2.2. Histologie

Hinsichtlich der Tumorphistologie ergaben sich bei den Fallzahlen keine relevanten Unterschiede in der Mortalitätsrate. So war die Mortalitätsrate bei invasiv - ductalen Karzinomen nach Strahlentherapie mit 21 Prozent nahezu genau so hoch wie die Gesamtmortalitätsrate mit 19 Prozent (s. Tabelle). Die Gesamtüberlebensrate betrug nach 73 Monaten 81 Prozent.

Tabelle 4: Tumorhistologie- Einfluss auf die Überlebensrate

| <u>Tumorhistologie</u> | <u>Verstorben</u> | | <u>überlebt</u> | |
|--------------------------|-------------------|----------|-----------------|----------|
| | <u>n</u> | <u>%</u> | <u>n</u> | <u>%</u> |
| invasiv- ductal (n=72) | 15 | 21% | 57 | 79% |
| invasiv- lobulär (n=12) | 1 | 8% | 11 | 91% |
| muzinös (n=5) | 1 | 20% | 4 | 80% |
| medullär (n=5) | 1 | 20% | 4 | 80% |
| tubulär (n=2) | - | - | 2 | 100% |
| anderer Histologie (n=5) | 1 | 20% | 4 | 80% |
| gesamt (n=101) | 19 | 19% | 82 | 81% |

3.2.3. TNM- Klassifikation

T- Stadium

In Abhängigkeit vom T- Status wurde nach Kaplan- Meier analysiert, wie die allgemeine Überlebensrate und die tumorbedingte Sterblichkeit verliefen. Von den 59 Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnose ein T1- Stadium vorlag, verstarben 3 Patienten Tumor bedingt, bei allen dreien lag ein T1cN0M0- Stadium vor.

Im Durchschnitt verstarben die Patienten nach 56 Monaten, wobei die erste Patientin bereits nach 47 Monaten an Fernmetastasen verstarb. Von den 34 Patienten im T2- Stadium überlebten 25 Patienten, sieben Patientinnen starben an den Folgen des Tumors. Die geringste Überlebenswahrscheinlichkeit bestand für Patienten, bei denen bei der Erstdiagnose bereits ein T4- Stadium vorlag.

Dies war bei 6 Patienten der Fall, von denen vier Tumor bedingt verstorben sind, nur eine Patientin lebte noch am Ende der Nachbeobachtungszeit. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,00$) in der allgemeinen Überlebensrate in Abhängigkeit vom T- Stadium.

Tabelle 5 : T- Stadium- Einfluss auf die Überlebensrate

| | Anzahl der Patienten | Todesfälle | am Tumor verstorben | Gesamt-Überlebensrate |
|------|----------------------|------------|---------------------|-----------------------|
| T1 | 59 | 5 | 3 | 91,5% |
| T2 | 34 | 9 | 7 | 73,5% |
| T3/4 | 7 | 5 | 3 | 28,6% |

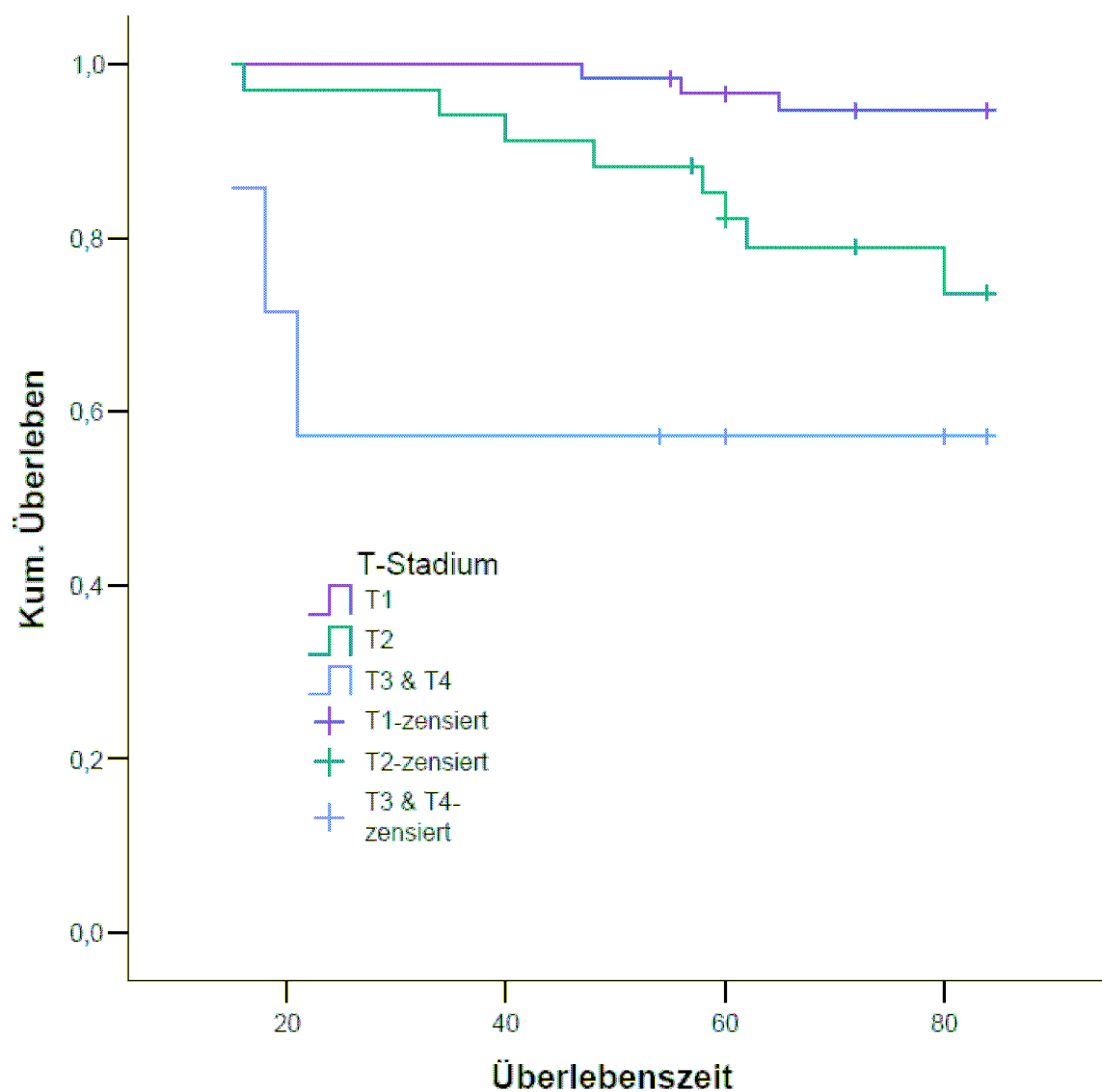


Abb.8: Tumor-spezifisches Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium (Kaplan-Meier- Kurve, x-Achse in Monaten)

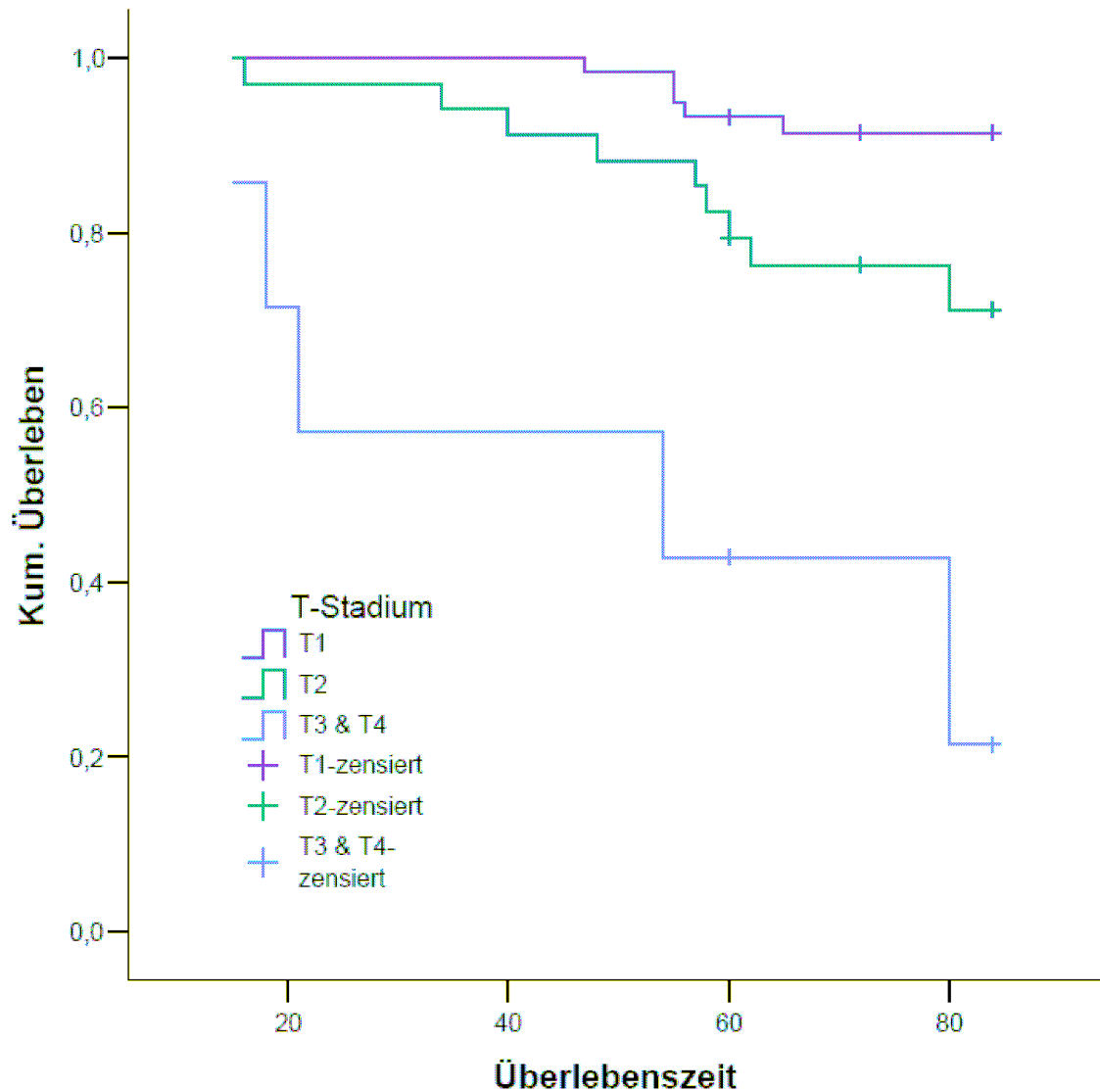


Abb.9: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium, $p = 0,00$ (Kaplan-Meier-Kurve, x-Achse in Monaten)

N- Stadium

In Abhängigkeit vom N- Status wurde ebenfalls die Überlebensrate und die tumorbedingte Sterblichkeit nach Kaplan- Meier analysiert und in folgenden Abbildungen dargestellt.

Bei 70 Patienten bzw. in 72 Erkrankungsfällen lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose kein Lymphknotenbefall vor, sie befanden sich im Stadium N0. Die Gesamtüberlebensrate in diesem N- Stadium betrug 88,6 Prozent, bzw. 92,9% für die Tumor-spezifische Überlebensrate. Die 27 Patienten im N1- Stadium hatten eine Überlebensrate von 63%. Als Karzinom im Stadium N2 wurden nur drei Fälle

klassifiziert. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p= 0,002$) der tumor-abhängigen Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium.

Die beiden anderen Patienten lebten noch am Ende der Nachbeobachtungszeit. Bei keinem Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose ein N3- Stadium vor.

Tabelle 6 : N- Status- Einfluss auf die Überlebensrate

| | Anzahl der Pat. | Todesfälle | Am Tumor verstorben | Gesamt- Überlebensrate |
|----|-----------------|------------|------------------------|---------------------------|
| N0 | 70 | 8 | 5 | 88,6% |
| N1 | 27 | 10 | 8 | 63% |
| N2 | 3 | 1 | 1 | 66,7% |

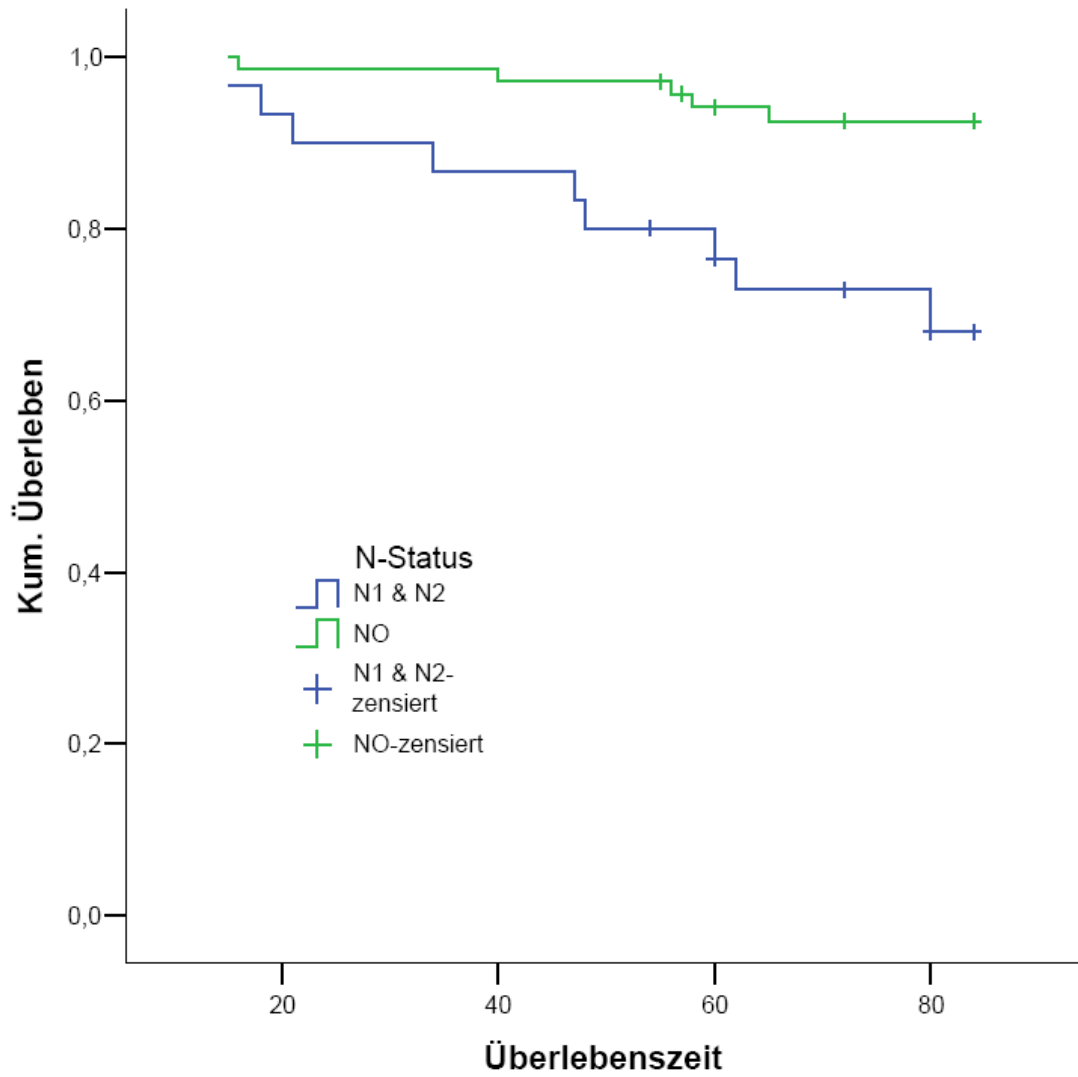


Abb. 10.: Tumor-spezifische Überlebensrate in Abhängigkeit vom N-Stadium, $p = 0,002$ (Kaplan- Meier- Kurve, x-Achse in Monaten)

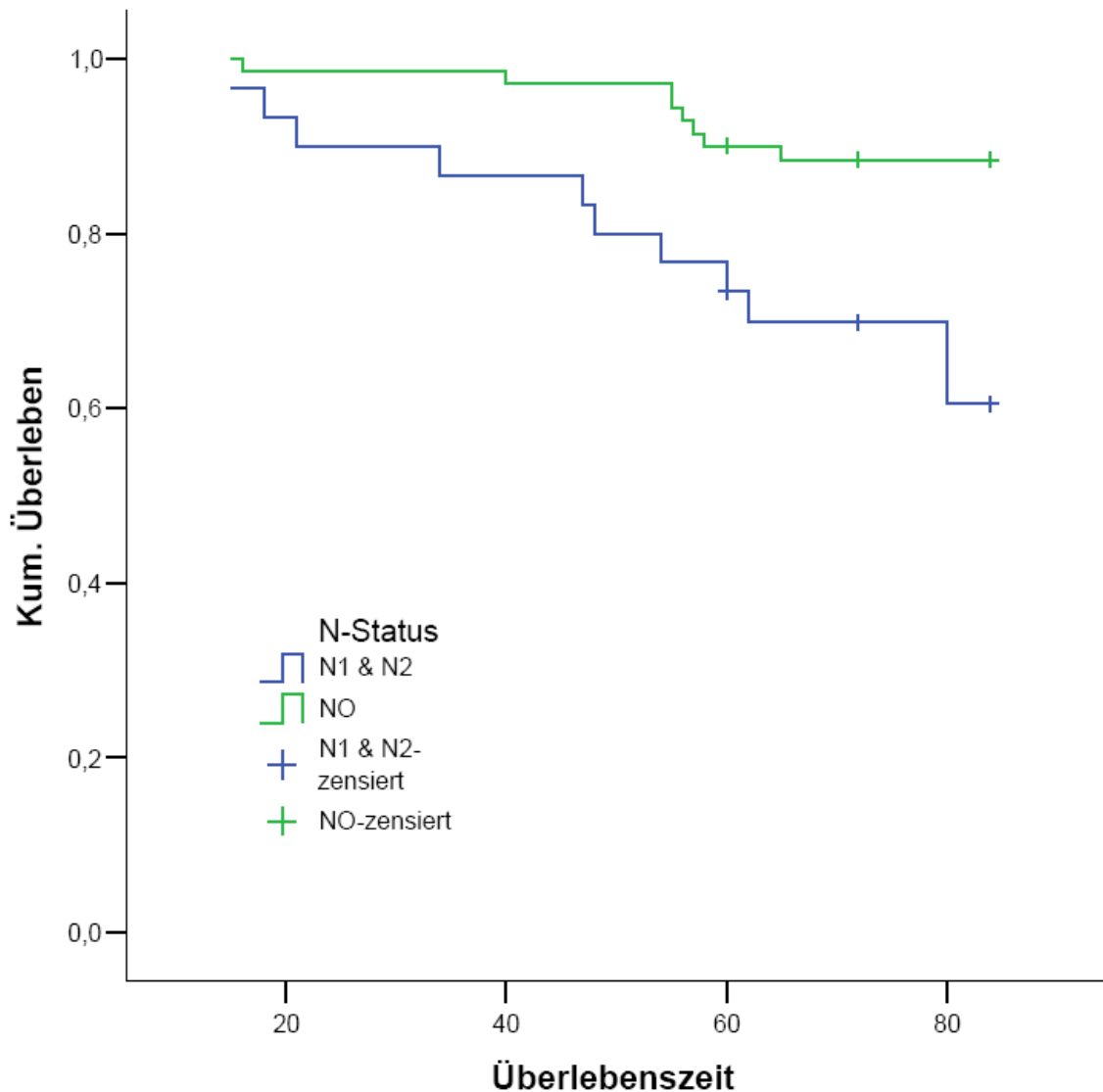


Abb.11: Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom N- Status (Kaplan- Meier- Kurve, x- Achse in Monaten)

3.2.4. Hormonrezeptorstatus

Bei allen 100 Patienten lagen ausreichend Daten zum Hormonrezeptorstatus vor. Auf dieser Basis wurde analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen der Mortalitätsrate in Abhängigkeit vom Hormonrezeptorstatus gab. Sowohl beim Vorliegen eines negativen Östrogen- als auch Progesteronrezeptorstatus gab es keine relevanten Unterschiede in der Mortalitätsrate gegenüber einem positiven Rezeptorstatus. So war die Mortalitätsrate bei negativem Östrogenrezeptorstatus mit

23 Prozent nahezu genau so hoch wie die Gesamtmortalitätsrate mit 19 Prozent. Bei positivem Östrogenrezeptor lag sie mit 17 Prozent nur etwas niedriger.

Tabelle 7 : Hormonrezeptorstatus- Einfluss auf die Überlebensrate

| Hormonrezeptorstatus | Verstorben | | überlebt | |
|----------------------------|------------|-----|----------|-----|
| | n | % | n | % |
| Östrogen positiv (n=72) | 12 | 17% | 60 | 83% |
| Östrogen negativ (n=30) | 7 | 23% | 23 | 77% |
| gesamt (n=102) | 19 | 19% | 83 | 81% |
| | | | | |
| Progesteron positiv (n=73) | 12 | 16% | 61 | 84% |
| Progesteron negativ(n=29) | 8 | 28% | 21 | 72% |
| gesamt (n=102) | 20 | 20% | 82 | 80% |

3.2.5. Art der Operation

In Abhängigkeit von der Art der Operation wurde untersucht und nach Kaplan-Meier analysiert, wie die allgemeine Überlebensrate und die tumorbedingte Sterblichkeit verliefen. Bei 87 Patienten bzw. 89 Erkrankungsfällen, die primär Brust erhaltend operiert worden waren, betrug die Gesamtüberlebensrate am Ende des Nachbeobachtungszeitraums 85 Prozent – d.h. insgesamt verstarben 13 der 87 Patienten -, zehn Patienten starben an den Folgen des Tumors (Tumor-spezifisches Überleben 88,5%). Die 13 Patienten, die primär nicht Brust erhaltend operiert wurden, hatten mit 54 Prozent (6 Patienten) eine deutlich geringere Gesamtüberlebensrate, wobei die Tumor-spezifische Überlebensrate bei 69% (4 der 13 Patienten) lag. Bei sechs der Patienten, die primär nicht Brust erhaltend operiert wurden, lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein T4- Stadium vor, von denen vier

Tumor bedingt verstarben. Die Operation (primär BET versus nicht BET) hatte hinsichtlich der Tumor-spezifischen Überlebensrate keine Signifikanz ($p = 0,057$).

Zwei Patientinnen wurden sekundär nicht Brust erhaltend operiert, beide Patienten blieben während des Nachbeobachtungszeitraums rezidiv- und metastasenfrei.

Bei 80 der 87 primär Brust erhaltend operierten Patienten verlief die postoperative Wundheilung primär. In 4 Fällen traten Serome auf, die in 2 Fällen punktiert wurden. In 2 Fällen kam es zur Hämatombildung, eines davon mit nachfolgender Superinfektion. In einem Fall kam es zu einer sekundären Wundheilung.

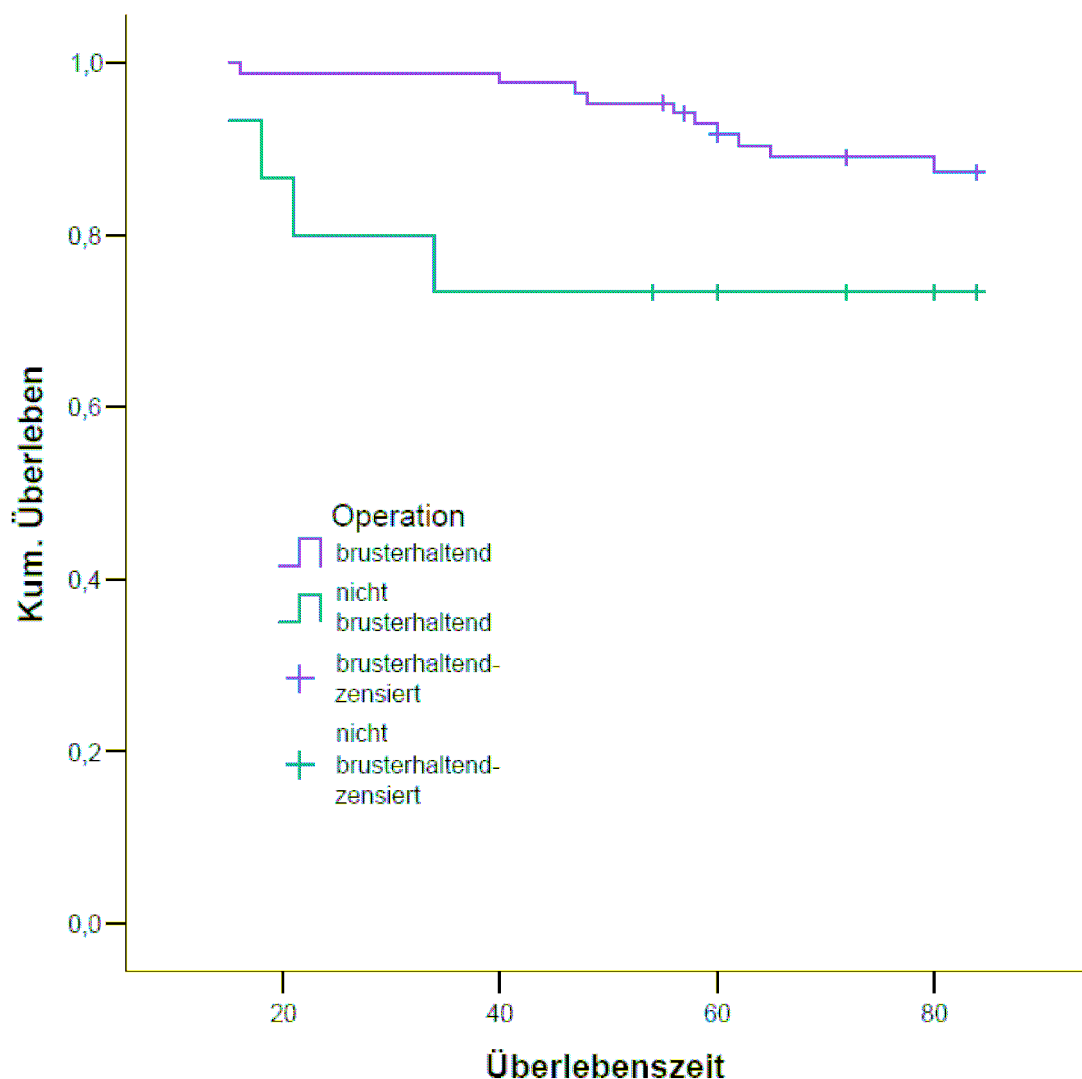


Abb.12: Tumor-spezifische Überlebensrate in Abhängigkeit von der Art der OP, $p = 0,057$ (Kaplan- Meier- Kurve, x-Achse in Monaten)

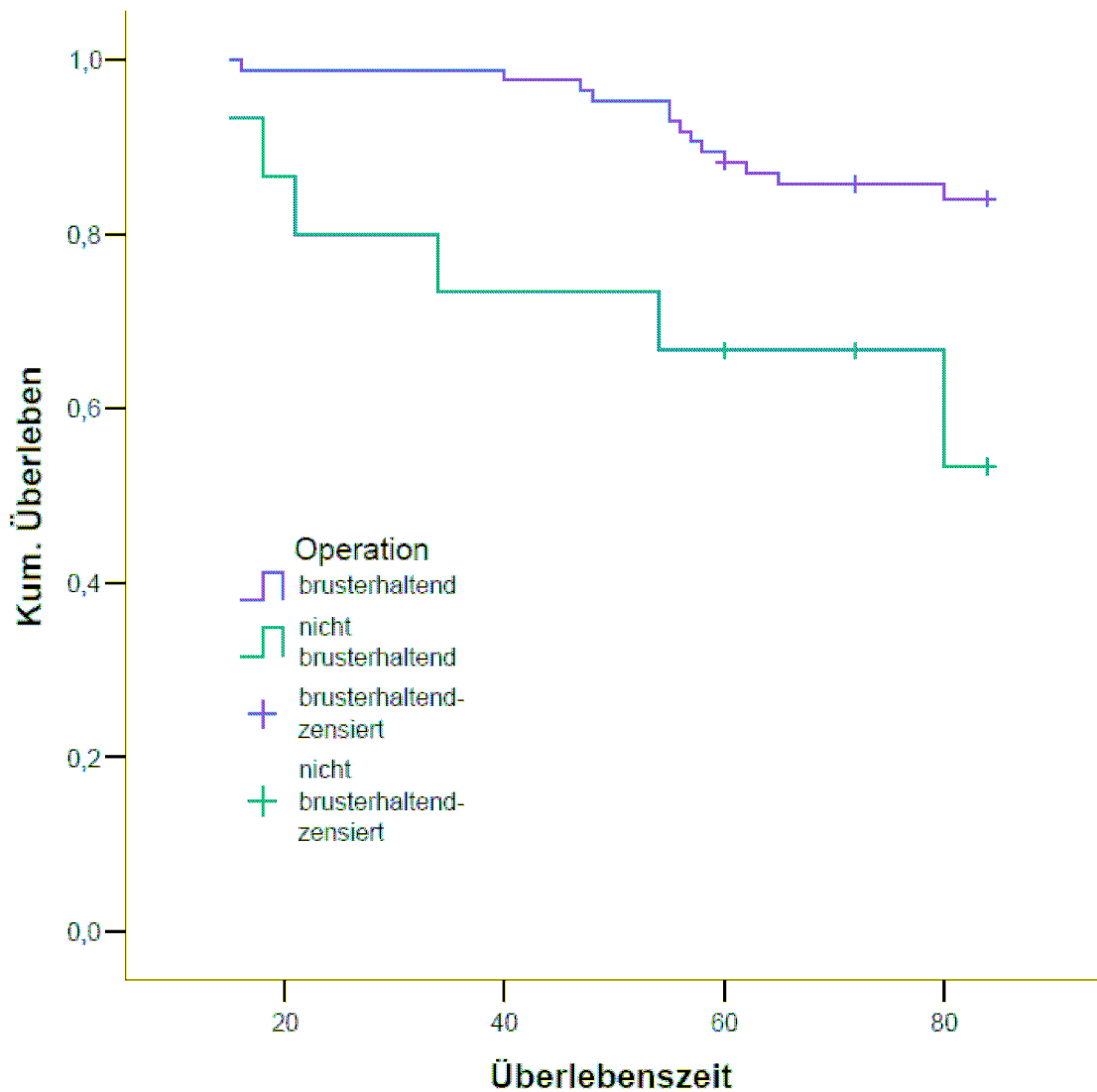


Abb.13: Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Art der OP
(Kaplan-Meier-Kurve, x-Achse in Monaten)

3.2.6. Postoperative Entwicklung von Lokalrezidiven

Bei 5 der 100 Patienten trat nach Beendigung der Therapie ein Lokalrezidiv auf. 3 der 5 Patientinnen waren zuvor brusterhaltend operiert. Bezogen auf alle Patientinnen, die brusterhaltend operiert wurden (87 Patienten), ergibt sich eine Häufigkeit der Entwicklung eines Lokalrezidives von 3,4% (3 Patienten).

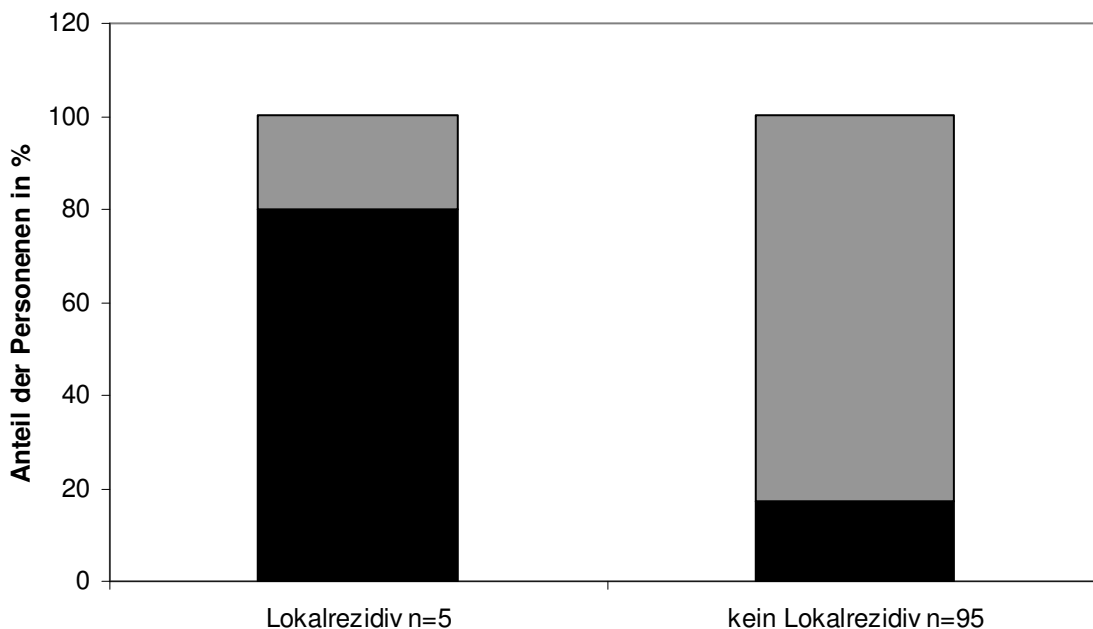
Die zwei Patientinnen, bei denen ebenfalls ein Lokalrezidiv auftrat, hatten eine Ablatio mammae erhalten. Das früheste Lokalrezidiv trat bei einer Patientin, die eine Ablatio mammae erhalten hatte, bereits nach 10 Monaten auf. Die Entwicklung eines

Lokalrezidives betrug, bezogen auf alle abladierten Patientinnen (13 Patienten) 15,4% (2 Patienten).

3.2.7. Postoperative Entwicklung eines kontralateralen Mammakarzinoms

Bei sieben der 100 Patientinnen trat ein kontralaterales Mammakarzinom auf. Von den sieben Patientinnen sind im Verlauf 2 Patientinnen am Tumor verstorben, beide waren nicht brusterhaltend operiert worden. Bei diesen Patientinnen trat das kontralaterale Mammakarzinom nach bereits einem Jahr auf, zusätzlich kam es bei einer dieser Patientin nach einem weiteren Jahr zu einem Lokalrezidiv. Vier Patientinnen lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes. Eine Patientin verstarb an einer nicht Tumorbedingten Ursache.

Abb.14: Anteil verstorbener Patienten (schwarze Fläche) bei Erkrankungsfällen mit bzw. ohne Lokalrezidiv n=100

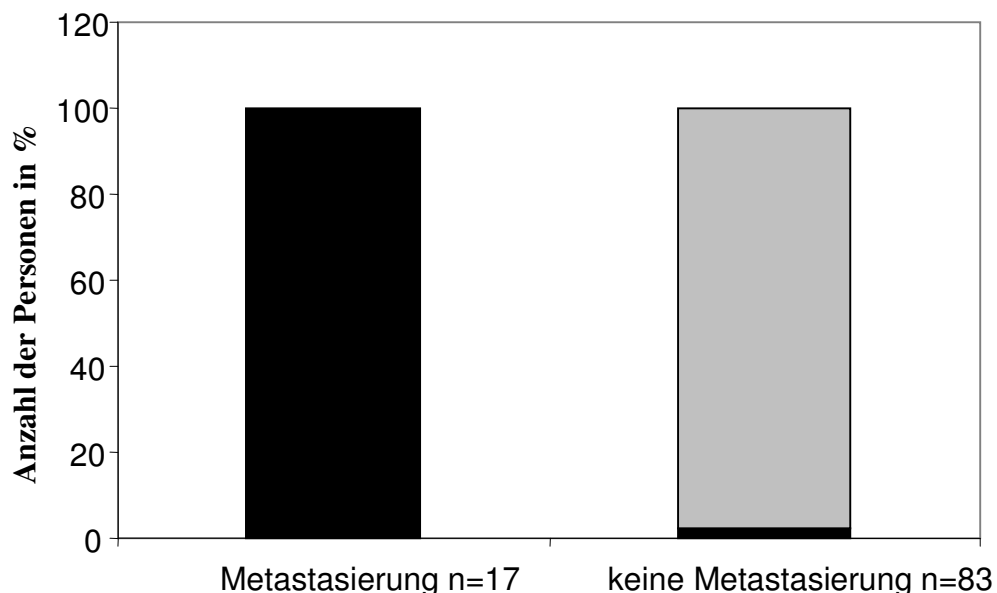


3.2.8. Postoperative Entwicklung von Metastasen

Bei 17 der 100 Patienten (17%) traten nach Ende der Therapie Fernmetastasen auf. Im Durchschnitt traten die Fernmetastasen nach 31 Monaten auf. Bei einer Patientin traten die Metastasen bereits nach 6 Monaten auf. Fünf Patienten befanden sich im Tumorstadium T1, acht im Stadium T2. Das Stadium T3 fand sich bei keiner Patientin, vier befanden sich im T4- Stadium.

Der Anteil verstorbener Patienten lag in der Gruppe mit Metastasierung bei 100 Prozent (n=17), dabei hatten alle 14 am Tumor verstorbenen Patienten Metastasen (100%), von den 5 nicht am Tumor verstorbenen Patienten hatten 3 Patienten ebenfalls Metastasen. Die Patienten mit Metastasen verstarben im Durchschnitt nach 46 Monaten, wobei drei Patienten nicht an den Folgen des Tumors verstorben sind.

Abb.16: Anteil verstorbener Patienten (schwarze Fläche) bei Erkrankungsfällen mit bzw. ohne Metastasierung n=100



4. Diskussion

In dieser Arbeit werteten wir die Daten von 100 Patientinnen aus und evaluierten die Ergebnisse hinsichtlich der 5- Jahres- Überlebensrate und des Auftretens von Lokalrezidiven nach dem Erstereignis.

Die Mammakarzinome unserer Patienten traten in 75% der Fälle nach dem 50. Lebensjahr auf. Damit ist die Altersverteilung der von uns untersuchten Patientengruppe mit den Altersangaben der Mammakarzinom – Patientinnen anderer Autoren vergleichbar [4, 48, 61].

OTT et al. [50] berichteten, dass 78,5% der von ihnen behandelten Patienten über 50 Jahre bei der Erstdiagnose alt waren. Auch RIES et al. [54] beschreiben, dass in 2 von 3 Fällen Brustkrebs bei Frauen nach dem 55. Lebensjahr aufgetreten ist.

Das Mammakarzinom manifestiert sich bei Frauen durchschnittlich etwa 6-10 Jahre früher als bei Männern [16, 64]. Möglicherweise spielt hierbei die unterschiedliche Hormonsituation, die als ein pathogenethischer Faktor diskutiert wird, eine Rolle.

Bezüglich der Tumorlokalisation und der Histologie entsprechen die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen weitgehend der Literatur. In der Mehrzahl zeigten sich die Tumoren im oberen äußeren Quadranten (56,8 %), gefolgt von Tumoren im oberen inneren Quadranten (18,6 %). Die dominierende Lokalisation bei Frauen ist der obere äußere Quadrant [27, 62], die mit unserer Untersuchung weitgehend übereinstimmt.

Histologisch zeigte sich bei 71,6 % der eigenen Patienten ein invasiv- duktales Tumorstadium. An zweiter Stelle waren mit 11,8 % die invasiv lobulären Tumoren. Andere Tumorformen waren seltener. APRINO et al. [5] identifizierten in Ihrer Studie bei 89,6 % der Patienten invasiv duktales Karzinome, bei 8,2 % invasiv lobuläre. Die Inzidenz der invasiv lobulären Karzinome ist übereinstimmend mit der Inzidenzrate von 8- 14 % in anderen Quellen [7, 18, 32, 47].

Bezüglich der TNM- Klassifizierung lag in den meisten Fällen (59,8 %) ein T1- Tumor vor, was sich mit den Ergebnissen in der Literatur deckt. Auch bezüglich der

Häufigkeit von T2- Tumoren stimmen die eigenen Ergebnisse weitgehend mit den publizierten Daten überein [5, 27, 60].

Bezüglich des Alters unterschieden sich die Patientinnen mit verschiedenen T- Stadien in der Hinsicht, dass 4 der 6 Patientinnen (67%) mit T4- Tumoren über 70 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren.

DIAB et al. [19] beobachteten ebenfalls, dass Patienten über 85 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wesentlich häufiger größere Tumoren hatten als jüngere Frauen. Tumoren unter 1 cm waren deutlich seltener.

Schwierigkeiten ergaben sich hierbei jedoch in der Vergleichbarkeit der Studien hinsichtlich des krankheitsfreien Intervalls bezüglich der Faktoren Tumorstadium und Lymphknotenstatus. In den eigenen Ergebnissen fand sich ein 5- Jahres- krankheitsfreies- Überleben im T1- Stadium von 90%, für T2 von 73% und für T3- und 4 von 40%. Für Lymphknoten- negative Patienten ergab sich ein Wert von 87%, für Patienten, deren N- Status positiv war eine Rate von 60%. Bei KIM et. al [36] wird für das T1- Stadium ein 5- Jahres- krankheitsfreies- Überleben von 91% angegeben, für T2 von 81%. Hier ergibt sich für nodal- negative Patienten eine Rate von 92% und 79% für Patienten mit Lymphknotenbefall.

Die operative Behandlung erfolgte bei 89 Patienten (87 %) in diesem Kollektiv brusterhaltend (BET), wobei in den meisten Fällen eine Segmentresektion durchgeführt wurde. In 10,8 % der Fälle wurde eine Ablatio mammae simplex, in 2 % wurde eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt. Diese Zahlen stimmen mit der heutigen Literatur überein. Die radikalen Operationen wurden zunehmend von konservativen chirurgischen Strategien verdrängt, so dass heute die BET mit nachfolgender Homogenbestrahlung der Brust bei Karzinomen bis 3 cm Größe Standard ist [39, 58].

In einer von NAGEL et al. [48] 2002 publizierten, bevölkerungsbezogenen Kohortenstudie war der Anteil der brusterhaltend operierten Patienten mit 45,6 % noch fast um die Hälfte niedriger als in unserer Untersuchung. In einer weiteren Arbeit wurden von 218 Patienten, die in den Jahren 1990 und 1991 behandelt wurden, nur 30 % konservativ behandelt [61]. Die deutlichen Unterschiede spiegeln den in den letzten 15 Jahren veränderten Standard bezüglich der brusterhaltenden

Therapie wieder, die heute bei 85-90% der Patienten mit Mammakarzinom 'Goldstandard' ist.

Die postoperative Radiotherapie nach BET gilt als Standardtherapie, weil sie die Lokalrezidivrate senkt und das Gesamtüberleben tendenziell verlängert [22, 67].

Bei den 98 Patienten dieser Arbeit mit monolateralem Befall wurde eine Strahlentherapie durchgeführt, bei den 2 Patienten mit simultan bilateralem Befall wurde eine Patientin nur auf einer Seite bestrahlt. Bei allen Patienten wurde die Bestrahlung als adjuvante postoperative Bestrahlung durchgeführt. Die Gesamtdosis der Bestrahlung betrug in 100 Fällen 50 Gy, in einem Fall nur 46 Gy. Eine Aufsättigung des Tumorbettes mit einer Dosis von 10 Gy erhielten 99 Patienten, bei 2 Patienten wurden 14 Gy appliziert.

In der Literatur findet sich ein ähnliches Behandlungsregime; Die Standarddosis bei Karzinomen bis 3 cm [36] beträgt 45- 50,4 Gy in Einzeldosen von 1,8 – 2 Gy, in definierten Fällen gefolgt von einer örtlichen Dosiserhöhung am Tumorbett mit 10- 20 Gy (Boost) [58]. Eine zusätzliche Bestrahlung der axillären, sternalen oder supraklavikulären Lymphknoten wird in Abhängigkeit der bekannten Risikofaktoren und des Tumorsitzes mit 46- 50 Gy empfohlen [8, 40, 56]. Hinsichtlich der Indikation zur Strahlentherapie nach Mastektomie gelten bestimmte aktualisierte Empfehlungen [57] z. B. T3-/ T4- Karzinome, T2- Karzinome ab einer Größe von 3 cm oder Befall von mehr als 3 axillären Lymphknoten etc.

In einer von NAGEL et al. [48] durchgeführten Studie erhielten nur 59,8% aller Patienten eine adjuvante Strahlentherapie, wobei der Anteil der Patienten mit adjuvanter Strahlentherapie nach BET 90,6 % betrug, während nur 33 % der Patienten nach Mastektomie eine adjuvante Strahlentherapie erhielten.

An anderen Stellen finden sich Werte zwischen 80,6 % und 85 % für Patienten nach BET bzw. 10,4 % und 32,2 % nach Mastektomie [23].

Diesbezüglich stimmen die eigenen Ergebnisse mit einem Anteil von 100 % an Patienten, die nach einer Brust erhaltenen Therapie strahlentherapeutisch behandelt wurden, nicht mit den publizierten Daten überein. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass unsere Daten aus der Klinik für Strahlentherapie stammen, wodurch per se davon auszugehen ist, dass alle hier behandelten Patienten eine Strahlentherapie erhielten. Eine nicht regelhaft durchgeführte adjuvante Strahlentherapie war in erster

Linie auf das Alter der Patientinnen zurückzuführen. In höherem Alter (>70 Jahre) wurde nach BET seltener eine adjuvante Strahlentherapie indiziert. Es konnte dabei in mehreren Untersuchungen dargestellt werden, dass unabhängig von Komorbidität das Alter der stärkste Einflussfaktor für eine weniger intensive Therapie war [31].

Hingegen gelten akzelerierte Teilbrustbestrahlungen, also Bestrahlungen nur des Tumorbettes, nicht als Standardtherapie, da Langzeitergebnisse nur sehr spärlich vorliegen [6, 9, 52].

54% der Patientinnen wurden mittels einer Hormontherapie behandelt, wobei 46 % der Patientinnen in der Postmenopause waren, diese erhielten als Standardtherapie Tamoxifen. Dieses Behandlungsregime entsprach dem Vorgehen, dass auch in anderen Arbeiten beschrieben wurde [14]. Hinsichtlich der 5- Jahres- Überlebensrate gab es in unserer Arbeit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Frauen, die Hormonrezeptor- Positiv waren (90%), und den Hormonrezeptor- Negativen Frauen (96%), was sich mit den Ergebnissen anderer Studien deckt [36].

Die Überlebensrate der hier untersuchten Patienten betrug nach 5 Jahren 85%. Diese Angaben stimmen mit anderen publizierten Daten überein: Bei ARPINO et al. [5] betrug die 5- Jahresüberlebensrate 85,6% bzw. 84,1% für Patienten mit einem invasiv- ductalen Karzinom. Etwas niedrigere Ergebnisse erhielten THOMSEN et al. [65] mit 5- Jahresüberlebensraten von 73,3%. Diese Rate stellten auch BAYERL et al. [8] in einer mit 270 Patienten durchgeführten retrospektiven Studie fest, die eine 5- Jahresüberlebensrate mit 88,3% angaben und damit höher lag als die in den Ergebnissen von WHELAN et al. [71] angegebenen 78%.

Betrachtet man die Gesamtüberlebensrate, da die Patienten dieser Untersuchung durchschnittlich über die Dauer von 74 Monaten nach beobachtet wurden, so ergibt sich zum Zeitpunkt des Endes der Nachbeobachtungszeit, dass 19 Patienten verstarben, wobei in 14 dieser Todesfälle (73,7%) ein direkter Bezug zum Tumorleiden bestand. Dies entspricht einer Gesamtüberlebensrate von 81% nach 74 Monaten. Bei den am Tumor verstorbenen Patienten lag die mittlere Überlebenszeit bei 44 Monaten. Bei WHELAN et. al [71] in einer Studie über 3 Jahre mit 1234 Patientinnen waren 99 Patienten verstorben, davon war in 38 Fällen (38,3 %) der Tumor ursächlich.

Als prognostische Faktoren spielen die Tumorgroße (T- Stadium) und der Lymphknotenstatus eine große Rolle [5, 27, 34, 45, 52, 59, 71]: So werden in der Literatur 5- Jahresüberlebensraten für T1- Tumoren mit 91-96% angegeben, für T2 mit 79-86%, für T3 und T4 mit 26-59% [44, 66]. Im Vergleich dazu sind die Ergebnisse in dieser Arbeit nahezu identisch: Patienten mit einem T1- Tumor haben ein 5- Jahresintervall zu 94,9% überlebt, mit T2- Status 76,5% und im Stadium T3 und 4 zu 57,1%. Zu beachten sind in der eigenen Arbeit auch die Fallzahlen, so lag bei nur einer Patientin ein T3- Stadium vor, die Patientin lebte am Ende des Nachbeobachtungszeitraums noch, so dass sich eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 100% ergibt.

Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor wird in der Literatur der Lymphknotenstatus angegeben. In dieser Arbeit betrug die 5- Jahresüberlebensrate bei Patienten mit negativen Lymphknotenbefunden 95%. Diese Rate lag bei Patienten, deren N- Status positiv war, bei 74%. In der Literatur wird über Raten von 91- 97% für N0 und 75- 91% für Patienten mit Lymphknotenbefall [30, 36, 41, 42] berichtet.

Im Rahmen der eigenen Analyse lag der Lokalrezidivanteil im Gesamtkollektiv bei 5% (5 Patienten). Die Lokalrezidivrate in unserer Studie ist vergleichbar mit anderen Studien, die von 5- 15% berichten [15, 24, 25, 53]. In einer weiteren Studie zeigt sich mit 2,5% [36] eine sehr niedrige Lokalrezidivrate, was möglicherweise an einer relativ kurzen follow- up Periode gelegen haben könnte. Die Patienten wurden in unserer Arbeit nach brusterhaltender Therapie und Ablatio mammae aufgeteilt und hinsichtlich des Auftretens eines Lokalrezidives untersucht. In der Gruppe der Patienten nach BET trat in nur 3,4% der Fälle ein Lokalrezidiv auf, auch hier zeigen andere Veröffentlichungen ähnliche Ergebnisse [11, 15, 34, 55]. Das früheste Lokalrezidiv trat 10 Monate nach Erstdiagnose bei einer Patientin nach BET auf. Diesbezüglich verweisen auch BOEHM et al. [12] auf die Wichtigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie sowie einer systemischen Therapie nach BET zur Verhinderung eines Auftretens eines lokoregionalen Rezidives.

Vergleichbare Studien beschreiben nach Mastektomie das Auftreten eines Lokalrezidiv in 8,6 – 21% der Fälle [15, 25, 58], in unserer Arbeit trat bei 15,4% der Patienten ein Lokalrezidiv auf. Gute Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben und

Abnahme der Lokalrezidive zeigen, dass im Laufe der letzten Jahre die adjuvante Strahlentherapie auch nach Mastektomie an Bedeutung gewinnt.

Die Ergebnisse unserer Arbeit ergaben für die Patientinnen mit einem Lokalrezidiv eine 5- Jahres- Überlebensrate von 20%, hingegen erhöhte sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf 33,3% wenn man das Überleben nach einem Lokalrezidiv in Hinblick auf die primäre Therapie, in diesem Fall nach BET betrachtet. Die Ergebnisse sind im Vergleich zu anderen publizierten Daten jedoch schlechter [68, 69]. Die Ursache hierfür ist, dass bei den Patienten in unserer Arbeit kein isoliertes Lokalrezidiv vorlag, sondern gleichzeitig oder im Verlauf Fernmetastasen aufgetreten sind. Das rezidivfreie Intervall, also die Zeit von der Operation des Primärtumors bis zum Auftreten eines Lokalrezidives, lag in unserer Arbeit bei einem Median von 18 Monaten. Einige Studien zeigen, dass sich die Prognose nach einem frühen Lokalrezidiv wesentlich von der eines späteren Rezidives unterscheidet [17, 20, 26, 29]. Späte Lokalrezidive, welche mit einem besseren Überleben assoziiert sind als frühe, können tatsächlich Ausdruck neu aufgetretener Tumore sein, was einen erheblichen Unterschied in der Überlebensprognose verursachen kann [63].

Das längste rezidivfreie Intervall betrug in unserer Arbeit 60 Monate, diese Patientin verstarb 20 Monate nach Auftreten des Lokalrezidives, jedoch nicht an den Folgen des Tumors.

Bei 17 Patienten (16,7%) kam es im postoperativen Verlauf zur Fernmetastasenentwicklung. Vorwiegend waren Knochen-, Lungen- und Hirnmetastasen zu beobachten. Lebermetastasen waren seltener. Durchschnittlich vergingen zweieinhalb Jahre, bis Patienten Fernmetastasen entwickelten bzw. diese diagnostiziert wurden. In der Literatur werden Angaben von 15- 40% [8, 36, 46] hinsichtlich der Entwicklung von Fernmetastasen gemacht, bei 4- 10% sollen bereits Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose vorliegen [21].

MANDERS et al. [46] berichteten aus ihrem Patientengut ebenfalls überwiegend über Knochenmetastasen (70%), gefolgt von Lungenmetastasen (50%) und ZNS-Metastasen (23%).

Beim Auswerten der Daten der eigenen Untersuchung zeigte sich ein Einfluss der operativen Behandlung auf das 5-Jahres- Krankheitsfreie- Überleben. Das 5- Jahres-

Krankheitsfreies-Überleben bei Patienten, die brusterhaltend operiert (85 Fälle) wurden, lag bei 81%. Die Rate lag bei den Patienten (15 Fälle), die nicht brusterhaltend operiert wurden, bei 60%. In der Literatur werden Raten von 5-Jahres-Krankheitsfreies-Überleben mit 88- 95% [3, 36, 55] für Patienten, die brusterhaltend operiert wurden, angegeben, für Patienten, die nicht brust- erhaltend operiert wurden, wird von 65-81% berichtet [55].

Zahlreiche Analysen aus dem Verlauf der Brustkrebserkrankung weiblicher Patienten konnten neben der Tumorgröße, Lymphknotenbefall und Alter die Behandlung des Tumors als signifikantesten, prognostischen Faktor für das Überleben der Patienten ausmachen [2, 19, 36, 40, 66]. Die Ergebnisse zahlreicher klinischer Untersuchungen unterstreichen klar den Wert der postoperativen Ganzbrustbestrahlung nach Brust erhaltender Operation bezüglich der Senkung der Lokalrezidivrate [24, 50, 70]. In verschiedenen klinischen Studien wird derzeit geprüft, ob es Patienten geben könnte, die mit einer Teilbrustbestrahlung ausreichend behandelt wären. Dabei werden ganz unterschiedliche Konzepte und Techniken eingesetzt [35, 37, 38, 49], welche derzeit jedoch noch als experimentelle Therapie einzustufen ist.

Bis dahin stellt insbesondere bei der Brust erhaltenden Behandlung des Mammakarzinoms die Homogenbestrahlung der ganzen Brust - in definierten Fällen mit Boost – weiterhin den „Goldstandard“ dar.

Beim Betrachten der verschiedenen Literaturangaben zeigen sich zum Teil deutliche Unterschiede in den Überlebensraten. Dies beruht zum einen auf den unterschiedlichen Selektions- und Differenzierungskriterien, woraus sich schlecht vergleichbare Patientengruppen ergeben. Es sind sehr unterschiedliche Stadien-Verteilungen in den einzelnen Studien vorhanden. Einige Studien hatten mehr Patienten in den Stadien I-II oder haben nur diese Stadien hinsichtlich des Lymphknotenstatus verglichen, andere wiederum wiesen mehr Stadien III- und IV-Patienten auf, welche in der eigenen Untersuchung wesentlich seltener vorkamen. Dies macht sich im Überleben zum Teil deutlich bemerkbar. Zum anderen wurden auch unterschiedliche Therapieregime angewandt. Außerdem variierten die Nachbeobachtungszeiten sehr stark, so dass auch hier eine Vergleichbarkeit schwierig herzustellen war.

Insgesamt ist die Lokalrezidivrate mit 3,4 Prozent nach BET niedrig und beweist die Effektivität der postoperativ- adjuvanten Strahlentherapie zur Prävention des Lokalrezidivs.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit analysiert retrospektiv den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg von 100 weiblichen Patienten mit primärem Mammakarzinom, die im Untersuchungszeitraum 1996-1998 in der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums SH, Campus Kiel radiotherapeutisch behandelt wurden. Retrospektiv gelang es bei allen Patienten ausreichende Informationen zum Krankheitsverlauf nach Abschluss der Strahlentherapie zu gewinnen. Ausgewertet wurden das Auftreten von Lokalrezidiven, einer Fernmetastasierung sowie die Überlebensrate und Behandlungskomplikationen. Weiterhin wurde das Procedere im Hinblick auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen analysiert und mit anderen Arbeitsgruppen verglichen.

Das Alter der Erkrankten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Mammakarzinoms betrug im Durchschnitt 58 ± 11 Jahre. Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Durchschnitt 73 Monate. Der Anteil der Tumoren im oberen äußeren Quadranten (56,8%) überwog, gefolgt von den oben innen gelegenen Tumoren (18,6%). 71,6% der Erkrankungen zeigten histologisch ein invasiv-duktales Tumorwachstum. Die meisten Fälle (93,1%) präsentierten sich nach der TNM-Klassifikation im T1- und T2 Stadium. 28,4% der Fälle wiesen eine Lymphknotenmetastasierung auf. Die meisten Patienten wurden primär Brust erhaltend operiert (85,3%). Die Bestrahlung der Zielvolumina erster Ordnung erfolgte im Median mit 50 Gy. Eine zusätzliche Tumoraufsättigung erfolgte in 98% mit 10 Gy, in 2% mit 14 Gy.

Die Akut- und Spättoxizität war minimal und auf die Haut beschränkt. Eine Grad 3-Akuttoxizität ergab sich lediglich bei 5 Patienten, während klassifizierbare Spättoxizitäten nicht festgestellt wurden.

Die Gesamtüberlebensrate zum Ende des Nachbeobachtungszeitraumes nach 73 Monaten betrug 81%. Insgesamt verstarben in diesem Zeitraum 19% der Patienten, 74% von denen als Folge des Tumorleidens. Dies entspricht einer tumorspezifischen Überlebensrate von 86%.

Einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebensrate ergab sich in Abhängigkeit vom T- Stadium, vom N- Stadium sowie vom Auftreten eines Lokalrezidives und von Fernmetastasen. Die Art der Operation (BET vs. Nicht BET)

und das Alter der Patienten hatten hinsichtlich der Tumor-spezifischen Überlebensrate keine Signifikanz.

Die 5- Jahresüberlebensrate betrug für alle Patienten 85%, zwei der 15 Patienten verstarben nicht an den Folgen des Tumors. Die Tumor-spezifische Überlebensrate lag demnach nach 5 Jahren bei 87%.

Bei 4,95% der Erkrankungsfälle trat im postoperativen Verlauf ein Lokalrezidiv auf. Hierbei wurde unterschieden zwischen Patienten, die vorher brusterhaltend therapiert wurden (3,4%), und Patienten nach Ablatio mammae (15,4%).

Bei 16,7% der Erkrankungsfälle kam es im postoperativen Verlauf zur Entwicklung von Fernmetastasen, wobei am häufigsten Knochen- (33%) und Lungenmetastasen (25%) vorhanden waren. Die Fernmetastasen traten innerhalb von durchschnittlich 2,5 Jahren postoperativ auf. 18% der Fernmetastasen wurden im ersten postoperativen Jahr entdeckt.

Tumorgroße, Lymphknotenbefall, das Auftreten eines Lokalrezidives und einer Fernmetastasierung haben sich als signifikanteste prognostische Faktoren für das Überleben erwiesen.

Die postoperativ- adjuvante Strahlentherapie ist gut verträglich und sehr effektiv zur Prävention des Lokalrezidivs. Eine Lokalrezidivrate von 3,4% nach Brusterhaltung beweist eine hohe Prozessqualität. Spättoxizitäten sind bei der Indikationsstellung zu vernachlässigen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 AHLGREN, M; MELBYE, M.
Groth patterns and the risk factors of breast cancers in women.
N Engl J Med 2004; 351:1679-1681.

- 2 ALBAIN, KS; ALLRED, DC; CLARK, GM.
Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?
J Natl Cancer Inst Monogr 1994; 16:35-42.

- 3 ALBRECHT, MR; ZINK, K; BUSCH, W; RUHL, U.
Axilladisektion oder Axillabestrahlung bei postmenopausalen Patienten mit
Mammakarzinom.
Strahlenther Onkol 2002; 178:510-516.

- 4 ARBEITSGEMEINSCHAFT der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
(AWMF). http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_list.htm
(Stand 10/2001).

- 5 ARPINO, G; BARDOU, VJ; CLARK, GM; ELLEDGE, RM.
Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome.
Breast Cancer Res 2004; 6:R149-R156.

- 6 ARTHUR, DW; KOO, D; ZWICKER, RD; et al.
Partial breast brachytherapy after lumpectomy: low-dose-rate and high-dose-rate
experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:681-689.

- 7 ASHIKARI, R; HUVOS, AG; URBAN, JA; ROBBINS, GF.
Infiltrating lobular carcinoma of the breast.
Cancer 1973; 31:110-116.

- 8 BAYERL, A; FRANK, D; LENZ, A; et al.
Lokale Tumorkontrolle und kosmetisches Ergebnis nach brusterhaltender Operation und
Strahlentherapie bis 56 Gy Gesamtdosis ohne Boost bei Mammakarzinom.
Strahlenther Onkol 2001; 177:25-32.

- 9 BENITEZ, PR; CHEN, PY; VICINI, FA; et al.
Partial breast irradiation in breast conserving therapy by way of interstitial brachytherapy.
Am J Surg 2004; 188:355-364.

- 10 BIGILA, N; DEFABIANI, E; PONZONE, R; MARIANI, L; MARENCO, D; SISMONDI, P.
Managment of risk of breast carcinoma in postmenopausal women.
Endocrine-Related Cancer 2004; 11:69-83.

- 11 BLICHERT-TOFT, M; NIELSEN, M; DÜRING, M; et al.
Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive
Breast Cancer: 20- year follow- up of the Danish randomized DBCG- 82TM protocol.
Acta Oncol 2008; 47:672-681.

- 12 BOEHM, DU; LEBRECHT, A; MALTARIS, T; et al.
Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-
conserving surgery.
Anticancer Res 2008; 28:1207-1211.

- 13 BOLLET, MA; SIGAL-ZAFRANI, B; MAZEAU, V; et al.
Age remains the first prognostic factor for locoregional breast cancer recurrence in
young (< 40 Years) women treated with breast conserving surgery first.
Radiother Oncol 2007; 82:272-280.

- 14 BOUSSEN, H; BOUAOUINA, N; RAHAL, F; BENNA, F.
The status of hormone therapy in breast cancer in 2001?
Tunis Med 2002; 80:359-364.

- 15 CLARK, RM; WHELAN, T; LEVINE, M; et al.
Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary
dissection for node-negative breast cancer:an uptake. Ontario Clinical Oncology Group.
J Natl Cancer Inst 1996; 88:1659-1664.

- 16 CLARK, ZL; NGYUYEN, PL; ZASZCZ, WB; ZABOL, A; NIEHANS, GA.
Prognostic variables in male breast cancer.
Am J Surg 2000; 66:502-511.

- 17 CLEMONS, M ; DANSON, S ; HAMILTON, T ; GOSS, P.
Locoregionally recurrent breast cancer: incidence, risk factors and survival.
Cancer Treat Rev 2001; 27:67-82.

- 18 COSTA, SD; SOUCHON, R; SCHARL, A.
Lokalrezidive nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms- Diagnostik und Therapie.
Zentralbibl Gynakol 2004; 126:244-252.

- 19 DIAB, SG; ELLEDGE, RM; CLARK, GM.
Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer.
J Natl Cancer Inst 2000; 92:550-556.

- 20 DOYLE, T; SCHULTZ, DJ; PETERS, C; HARRIS, E; SOLIN, LJ.
Long- Term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51:74-80.

- 21 DWARDS, MJ; GAMEL, JW; FEUER, EJ.
Improvement in the prognosis of breast cancer from 1965 to 1984.
J Clin Oncol 1998; 16:1030-1035.

- 22 Early breast cancer Trialists` Collaborative Group (ed).
Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials.
Lancet 2000; 355:1757-1770.

- 23 ENGEL, J; NAGEL, G; BREUER, E; et al.
Primary breast cancer therapy in six regions of Germany.
Eur J Cancer 2002; 38:578-585.

- 24 FISHER, B; ANDERSON, S; REDMOND, CK; WOLMARK, N; WICKERHAM, DL; CRONIN, WM.
Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial.
Comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer.
N Engl J Med 1995; 333:1456-1461.

- 25 FORREST, AP; STEWARD, HJ; EVERINGTON, D; et al.
Randomized controlled trial of conservation therapy for breast cancer:6-year analysis of the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group.
Lancet 1996; 348:708-713.

- 26 FOURQUET, A ; CAMAPNA, F ; ZAFRANI, B ; et al.
Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast Cancer: a 25- year follow-up .
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 17:719-725.

- 27 FROST, AR; TERAHATA, S; YEH, IT; SIEGEL, RS; OVERMOYER, B; SILVERBERG, SG.
An analysis of prognostic features in infiltrating lobular carcinoma of the breast.
Mod Pathol 1995; 8:830-836.

- 28 HAAG, P; HANHARZ, N; MÜLLER, M.
Gynäkologie und Urologie 2003/2004.
Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach 2003.

- 29 HAFFTY, BG; FISCHER, D; BEINFELD, M; McKHANN, C.
Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:293-298.

- 30 HARRIS, EER; HWANG, W-T; SEYEDNEJAD, F; SOLIN, LJ.
Prognosis after Regional Lymph Node Recurrence in Patients with Stage I-II Breast Carcinoma Treated with Breast Conservation Therapy.
Cancer 2003; 98:2144-2151.

- 31 HEBERT-CROUTEAU, N ; BRISON, J ; LATREILLE, J ; BLANCHETTE, C ;
DESCHENES, L.
Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women.
Cancer 1999, 85:1104-1113.

- 32 HENSON, D; TARONE, R.
A study of lobular carcinoma of the breast based on the Third National Cancer Survey in the United States of America.

Tumori 1979; 65:133-142.

- 33 HEYWANG-KOEBRUNNER, SH; SCHREER, I.
Bildgebende Mammadiagnostik.
Thieme Verlag, 2.Auflage,2003.
- 34 KARJALAINEN, S; PUKKALA, E.
Social class as a prognostic factor in breast cancer survival.
Cancer 1990; 66:819-826.
- 35 KEISCH, M; VICINI, F; KUSKE, RR; et al.
Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in women
With early stage breast cancer treated with breast conserving therapy.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:289-293.
- 36 KIM, KJ; HUH, SJ; YANG, J-H; et al.
Treatment Results and Prognostic Factors of early Breast Cancer Treated with a Breast
Conserving Operation and Radiotherapy.
Jpn J Clin Oncol 2005; 35:126-133.
- 37 KING, TA; BOLTON, JS; KUSKE, RR; et al.
Long-term results of wide field brachytherapy as the sole method of radiation therapy
after segmental mastectomy for T(is,1,2) breast cancer.
Am Surg 2000; 180:299-304.
- 38 KRAUS- TIEFENBACHER, U; STEIL, V; BAUER, L; et al.
A novel mobile device for intraoperative radiotherapy (IORT).
Onkologie 2003; 26:596-598.
- 39 KREIENBERG, R; KOOP, J; LORENZ, W; et al.
Interdisziplinäre Leitlinie der deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten
medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften „Diagnostik, Therapie und
Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“.
AWMF- Register Nr. 032/045 (<http://www.awmf-online> ,www.leitlinien.net).
- 40 KURTZ, JM.
Which patients don't need tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy?

Strahlenther Onkol 2001; 177:33-36.

- 41 KURU, B; CAMLIBEL, M; GULCELIK, MA; ALAGOL, H.
Prognostic factors affecting survival and disease-free survival in lymph node-negative breast carcinomas.
J Surg Oncol 2003; 83:167-172.

- 42 KUTİYANAWALA, MA; SAYED, M; STOTTER, A; WINDLE, R; REW, D.
Staging the axilla in breast cancer:an audit of lymph-node retrieval in one UK regional centre.
Eur J Surg Oncol 1988; 14:407-412.

- 43 LEE, E-O; AHN, S-H; YOU, C; et al.
Determining the Main Risk Factors and High-risk Groups of Breast Cancer Using a Predictive Model for Breast Cancer Risk Assessment in South Korea.
Cancer Nursing 2004; 22:400-406.

- 44 LYDIA, L; SHEK, M; GODOLPHIN, W.
Model of Breast Cancer Survival:Relative Prognostic Roles of Axillary Nodal Status, TNM Stage, Estrogen Receptor Concentration, and Tumor Necrosis.
Cancer Research 1998; 48:5565-5569.

- 45 MACLEOD, U; ROSS, S; GILLIS, C; et al.
Socio-economic deprivation and stage of disease at presentation in women with breast cancer.
Ann Oncol 2000; 11:105-107.

- 46 MANDERS, K; VAN DE POLL-FRANSE, LV; CREEMERS, G-J; et al.
Clinical management of women with metastatic breast cancer: a descriptive study according to age group.
BMC Cancer 2006; 6:179.

- 47 MARTINEZ, V; AZZOPARDI, JG.
Invasive lobular carcinoma of the breast, incidence and variants.
Histopathology 1979; 3:467-488.

- 48 NAGEL, G; RÖHRIG, B; HOYER, H; FÜLLER, J; KATENKAMP, D.
Bevölkerungsbezogene Studie über die Anwendung adjuvanter Strahlentherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom.
Strahlenther Onkol 2002;178:589-596.

- 49 ORECCHIA, R; CIOCCA, M; LAZZARI, R; et al.
Intraoperative radiation therapy with electrons (ELIOT) in early stage breast cancer.
Breast 2003;12:483-490.

- 50 OTT, OJ; PÖTTER, R; HILDEBRANDT, G; et al.
Teilbrustbestrahlung beim Mammakarzinom mit günstigen prognostischen Faktoren: 3-Jahres- Ergebnisse der deutsch- österreichischen Phase II- Studie.
Röfo 2005; 177:962-967.

- 51 PFEIDERER, A; BRECKWOLDT, M; MARTINS, G.
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Thieme Verlag, 4. Auflage 2001

- 52 POLGAR, C; MAJOR, T; FODOR, J; et al.
High-dose-rate brachytherapy alone versus whole breast radiotherapy with or without tumor bed boost after breast-conserving surgery: seven-year results of a comparative study.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60:1173-1181.

- 53 RENTON, SC; GAZET, JC; FORD, HT; CORBISHLEY, C; SUTCLIFFE, R.
The importance of the resection margin in conservative surgery for breast cancer.
Eur J Surg Oncol 1996; 22:17-22.

- 54 RIES, LAG; EISNER, MP; KOSARY, CL; et al.
SEER Cancer Statistics Review 1973-1996.
Bethesda, MD:National Cancer Institute.

- 55 SALAMA, JK; HEIMANN, R; LIN, F; et al.
Does the number of lymph nodes examined in patients with lymph node-negative breast carcinoma have prognostic significance?
Cancer 2005; 103:664-671.

- 56 SAUER, R; DUNST, J; HAASE, W; MOLLS, M; MÜLLER, R-P; SACK, H.
Radiotherapie des Mammakarzinoms- Leitlinien der DEGRO, ARO der DKG, DGMP, BVDSZ .
Hrsg.: Kommission Qualitätssicherung in der Radioonkologie der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie 10/99.

- 57 SAUER, R; SCHULZ, KD; HELLRIEGEL, KP.
Strahlentherapie nach Mastektomie- Interdisziplinärer Konsensus beendet Kontroverse.
German Society of Senology.
Strahlenther Onkol 2001; 77:1-9.

- 58 SAUER, R; WENZ, F; STRNAD, V; HAASE, W; SOUCHON, R; SAUTTER-BIHL, ML.
Teilbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation bei Brustkrebs.
Strahlenther Onkol.2005; 181:417-423.

- 59 SCHRIJVERS, CTM; MACKENBACH, JP; LUTZ, JM; et al.
Deprivation and survival from breast cancer.
Br J Cancer 1995; 72:738-743.

- 60 SCHIFANO, P; PAPINI, P; AGABITI, N; SCARINCI, M; BORGIA, P.
Indicators of breast cancer severity and appropriateness of surgery based on hospital administrative data in the Lazio Region, Italy.
BMC Public Health 2006; 6:25.

- 61 SCHULTZE, J; HOFT, E; KIMMIG, B.
Lebensalterspezifische Ergebnisse der adjuvanten Strahlentherapie des Mammakarzinoms.
Strahlenther Onkol 2000; 176:125-130.

- 62 SCOTT-CONNOR, CEH; JOCHIMSEN, PR; MENCK, HR; WINCHESTER, DJ.
An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients.
Surgery 1999; 125:775-781.

- 63 SMITH, TE; LEE, D; TURNER, BC; CARTER, D; HAFFTY, BG.
True recurrence vs. New primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical

and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses and therapeutic management.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:1281-1289.

- 64 STÖGER, H; BAUERNHOFER, T; MOSER, R; et al.

Das Mammakarzinom des Mannes: ein Bericht über 30 Patienten.

Wien Klin Wochenschr 1994; 106:575-580.

- 65 THOMSON, CS; HOLE, DJ; TWELVES, CJ; BREWSTER, DH; BLACK, RJ.

Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival.

J Epidemiol Community Health 2001; 55:308-315.

- 66 UGNAT, AM; XIE, L; MORRISS, J; SEMENCIW, R; MAO, Y.

Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: variation with age, stage, histology, grade and treatment.

British J of Cancer 2004; 90:1138-1143.

- 67 VAN DE STEENE, J; VINH-HUNG, V; CUTULI, B ; et al.

Adjuvant radiotherapy for breast cancer: effects of longer follow-up.

Radiother Oncol 2004; 72:35-43.

- 68 VAN TIENHOVEN, G; VOOGD, AC; PTERSE, JL; et al.

Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast

Conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM).

EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group.

Eur J Cancer 1999; 35:32-38.

- 69 VERHOEF, LC; STALPERS, LJ; VERBEEK, AL; WOBES, T; VAN-DAAL, WA.

Breast-conserving treatment or mastectomy in early breast cancer: a clinical decision analysis with special reference to the risk of local recurrence.

Eur J Cancer 1991; 27:1132-1137.

- 70 VERONESI, U; SALVADORI, B; LUINI, A; et al.

Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long term results of three randomized trials of 1973 patients.

Eur J Cancer 1995; 31:1574-1581.

71 WHELAN, T; MACKENZIE, R; JULIAN, J; et al.

Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer.

J Natl Cancer Inst 2002; 94:1143-1150.

72 WINZER, KJ.

Diagnosis and treatment of breast cancer.

Chirurg 2005; 76:803-816.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. J. Schultze, Klinik für Strahlentherapie des UK-SH, Campus Kiel, für die Überlassung des Themas und die freundliche wissenschaftliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Kimmig, Direktor der Klinik für Strahlentherapie des UK-SH, Campus Kiel, danke ich für die Möglichkeit der Nutzung aller apparativen und räumlichen Einrichtungen.

Für die Beratung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dipl. Inf. J. Hedderich.

8. Lebenslauf

| | |
|----------------------------|---|
| Name | Cords |
| Vorname | Stefanie |
| Geburtsdatum | 26.05.1977 |
| Geburtsort | Hamburg |
| Familienstand | ledig |
| Staatsangehörigkeit | deutsch |
| Eltern | Günter Cords, Feuerwehrbeamter Doris Cords, geb. Markau, Einzelhandelskauffrau |
| Schulbildung | |
| 1983-1987 | Grundschule Burgunderweg |
| 1987-1993 | Realschule Grellkamp |
| 1993 | Realschulabschluss |
| 1993-1997 | Emil-Krause-Gymnasium in Hamburg |
| 1997 | Abitur |
| Studium | |
| 10/97-10/99 | Studium der Zahnmedizin an der Martin-Luther-Universität zu Halle / Saale |
| 10/99 | Studienfachwechsel zur Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität zu Halle / Saale |
| 10/99-09/00 | Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität zu Halle / Saale |
| 09/00 | Ärztliche Vorprüfung in Halle / Saale |
| seit 10/00 | Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität Kiel zu Kiel |
| 03/02 | 1. Staatsexamen in Kiel |
| 03/04 | 2. Staatsexamen in Kiel |
| 04/05 | 3. Staatsexamen in Kiel |
| seit 06/05 | Assistenzärztin am UKSH Campus Kiel in der Klinik für Nuklearmedizin (Leiter: Prof. Dr. E. Henze) |